

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

**Influência de adjuvantes farmacêuticos sobre as
características tecnológicas de compactos contendo
alto teor de produto seco nebulizado de *Maytenus
ilicifolia* Martius ex Reiss. (Celastraceae)**

TATIANE PEREIRA DE SOUZA

PORTO ALEGRE, 1999

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 10 de setembro de 1999, perante a Comissão examinadora constituída por:

Prof. Dra. DIVA SONAGLIO

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dra. SÍLVIA STANISÇUASKI GUTERRES

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dra. VALQUÍRIA LINCK BASSANI

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

S729i Souza, Tatiane Pereira de

Influência de adjuvantes farmacêuticos sobre as características tecnológicas de compactos contendo alto teor de produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss. (Celastraceae) /Tatiane Pereira de Souza. - Porto Alegre : Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas: UFRGS, 1999. - 150 p.: il., tab.

Dissertação (mestrado). UFRGS. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas.

1. Tecnologia farmacêutica. 2. *Maytenus ilicifolia*: produto seco nebulizado. 3. Comprimidos: compressão direta. 4. Adjuvantes farmacêuticos. 5. Fitoterápicos. 6. Espinheira-Santa. I. Petrovick, Pedro Ros. II. Título

CDU : 615.453

Bibliotecárias responsáveis

Heloisa do Canto Carrabarro, CRB 10/1036

Margarida Maria C. F. Ferreira, CRB 10/480

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

Influência de adjuvantes farmacêuticos sobre as características tecnológicas de compactos contendo alto teor de produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss. (Celastraceae)

Dissertação apresentada por **Tatiane Pereira de Souza** para obtenção do GRAU DE MESTRE em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Prof. Tit. Dr. Pedro Ros Petrovick

Dedicado à minha família

Em especial meus pais:

Cirene e Manoel de Souza, Thania e Nilton
Paulo Falcão

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Pedro Ros Petrovick pela valiosa orientação, incentivo, compreensão, apoio e exemplo profissional.

Aos Professores da Universidade Federal do Amazonas, especialmente a Professora Maria de Meneses Pereira, Maria Rosa Lozano Borrás e Professor João Ferreira Galvão, pelos ensinamentos durante a Graduação, incentivo para carreira profissional e confiança depositada.

Aos professores do Laboratório de Desenvolvimento Galênico, Dr. George González Ortega, Dra. Valquíria Linck Bassani e Dra. Miriam Knorst pelos ensinamentos, atenção, apoio e contribuição para meu crescimento profissional.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas desta Universidade pelos ensinamentos científicos.

Aos Funcionários da Faculdade de Farmácia da UFRGS, especialmente a Alice, Cláudia, Heloísa, Leila, Margarida, Maribete, Marquinhos, Marcos Sobral, Norma e Sirley, pela disponibilidade e ajuda técnica.

Aos Funcionários da Universidade Federal do Amazonas, de forma especial para Íris, Paulo e Jackson pela ajuda e amizade.

A todos os Colegas de Mestrado pelo companheirismo e amizade.

Aos amigos Luiz Alberto Lira Soares, Roseli, Matheus, Francie Bueno, Edison Carvalho, Wellington Barros da Silva, Francilene Amaral, Andréa Diniz e Kellen de Souza pela amizade, solidariedade, compreensão e encorajamento nos momentos difíceis.

Aos colegas do Laboratório de Desenvolvimento Galênico Airton, Ana Aboy, Ana Guedes, Angélica, Edyane, Graziela, Melissa, Rafael, Leticia K. e Leticia W., Claudia, Valéria, Denise, pelo companheirismo e colaboração.

De forma especial aos Primos: Sônia e João Paulo, Aline e Lillian pelo apoio dedicado.

Gratamente à minha família pela oportunidade, amor, carinho, compreensão, incentivo e apoio incondicional em todas as etapas da minha vida.

À CAPES e ao Programa Nacional de Capacitação Docente e Técnica (PICDT) pelo apoio financeiro sem o qual não seria possível a realização desse trabalho.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Relevância do tema.....	2
1.2 Objetivos.....	5
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	6
2.1 <i>MAYTENUS ILICIFOLIA</i>	7
2.2 FORMA FARMACÊUTICA SÓLIDA – COMPRIMIDO.....	3
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	33
3.1 MATERIAIS.....	34
3.1.1 Matérias-primas.....	34
3.1.2 Reagentes, soluções, substâncias-referências e outras matérias-primas.....	34
3.1.3 Aparelhos e equipamentos.....	35
3.2 METODOLOGIA.....	37
3.2.1 CARACTERIZAÇÃO DOS ADJUVANTES FARMACÊUTICOS.....	37
3.2.1.1 CELULOSE MICROCRISTALINA.....	37
3.2.1.1.1 Identificação.....	37
3.2.1.1.2 Determinação do pH.....	37
3.2.1.1.3 Determinação da perda por dessecação.....	37
3.2.1.1.4 Determinação de cinzas sulfatadas.....	37
3.2.1.1.5 Determinação de metais pesados.....	37
3.2.1.1.6 Determinação das densidades bruta e de compactação.....	38
3.2.1.1.7 Determinação do fator de Hausner.....	38
3.2.1.1.8 Determinação do índice de compressibilidade.....	39
3.2.1.1.9 Determinação da compactabilidade.....	39
3.2.1.1.10 Análise granulométrica.....	39
3.2.1.1.11 Determinação do ângulo de repouso.....	40
3.2.1.1.12 Microscopia eletrônica.....	41
3.2.1.2 DIÓXIDO DE SILÍCIO COLOIDAL.....	41
3.2.1.2.1 Determinação do pH.....	41
3.2.1.2.2 Determinação da perda por dessecação.....	41

3.2.1.2.3 Determinação de cinzas.....	41
3.2.1.2.4 Determinação das densidades bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade.....	41
3.2.1.2.5 Análise granulométrica.....	41
3.2.1.2.6 Determinação do ângulo de repouso.....	42
3.2.1.2.7 Microscopia eletrônica.....	42
3.2.1.3 CROSCARMELOSE SÓDICA.....	42
3.2.1.3.1 Identificação.....	42
3.2.1.3.2 Determinação do pH.....	42
3.2.1.3.3 Determinação da perda por dessecação.....	42
3.2.1.3.4 Determinação do volume de sedimentação.....	42
3.2.1.3.5 Determinação de metais pesados.....	42
3.2.1.3.6 Determinação das densidades bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade.....	42
3.2.1.3.7 Análise granulométrica.....	43
3.2.1.3.8 Determinação do ângulo de repouso.....	43
3.2.1.3.9 Microscopia eletrônica.....	43
3.2.1.4 LACTOSE.....	43
3.2.1.4.1 Identificação.....	43
3.2.1.4.2 Determinação da cor e limpidez.....	43
3.2.1.4.3 Determinação do pH.....	43
3.2.1.4.4 Determinação da perda por dessecação.....	43
3.2.1.4.5 Determinação de cinzas sulfatadas.....	43
3.2.1.4.6 Determinação do resíduo solúvel em álcool.....	44
3.2.1.4.7 Determinação da acidez e alcalinidade.....	44
3.2.1.4.8 Determinação de metais pesados.....	44
3.2.1.4.9 Determinação das densidades bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade.....	44
3.2.1.4.10 Análise granulométrica.....	44
3.2.1.4.11 Determinação do ângulo de repouso.....	44
3.2.1.4.12 Microscopia eletrônica.....	44
3.2.1.5 GLICOLATO DE AMIDO SÓDICO.....	45
3.2.1.5.1 Identificação.....	45

3.2.1.5.2 Determinação do pH.....	45
3.2.1.5.3 Determinação da perda por dessecação.....	45
3.2.1.5.4 Determinação de metais pesados.....	45
3.2.1.5.5 Determinação das densidades bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade.....	45
3.2.1.5.6 Análise granulométrica.....	45
3.2.1.5.7 Determinação do ângulo de repouso.....	45
3.2.1.5.8 Microscopia eletrônica.....	45
3.2.1.6 ESTEARATO DE MAGNÉSIO.....	46
3.2.1.6.1 Identificação.....	46
3.2.1.6.2 Determinação do pH.....	46
3.2.1.6.3 Determinação da perda por dessecação.....	46
3.2.1.6.4 Determinação das densidades bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade.....	46
3.2.1.6.5 Análise granulométrica.....	46
3.2.1.6.6 Determinação do ângulo de repouso.....	46
3.2.1.6.7 Microscopia eletrônica.....	46
3.2.1.6.8 Doseamento.....	46
3.2.2 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO SECO NEBULIZADO.....	47
3.2.2.1 Preparação do produto seco nebulizado.....	47
3.2.2.2 Avaliação das características macroscópicas.....	47
3.2.2.3 Análise granulométrica e determinação dos parâmetros granulométricos.....	47
3.2.2.4 Determinação da umidade residual.....	48
3.2.2.5 Determinação das densidades bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade.....	48
3.2.2.6 Microscopia eletrônica.....	48
3.2.2.7 Análise qualitativa de taninos nos produtos secos nebulizados.....	48
3.2.2.8 Determinação quantitativa da fração tanante nos produtos secos nebulizados.....	49
3.2.2.8.1 Preparação dos reagentes para o doseamento da fração tanante pelo método espectrofotométrico.....	49

3.2.2.8.2 Determinação da absorção específica do padrão de pirogalol.....	49
3.2.2.8.3 Preparação e doseamento das amostras.....	50
3.2.2.9 Determinação do ângulo de repouso.....	53
3.2.2.10 Determinação do fluxo.....	53
3.2.2.11 Cálculo da porosidade.....	53
3.2.3 DESENVOLVIMENTO DAS FORMULAÇÕES PARA COMPRESSÃO....	54
3.2.3.1 Estudo preliminar para seleção da quantidade de PSN e dos adjuvantes farmacêuticos.....	54
3.2.3.2 Planejamento fatorial.....	55
3.2.3.2.1 Análise de variância do planejamento fatorial.....	57
3.2.3.3 Preparação dos complexos farmacêuticos.....	58
3.2.3.3.1 Determinação das densidades brutas e de compactação dos complexos farmacêuticos.....	58
3.2.3.3.2 Cálculo do fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade dos complexos farmacêuticos.....	59
3.2.3.3.3 Determinação quantitativa da fração tanante.....	59
3.2.3.4. Obtenção dos produtos compactados.....	59
3.2.3.4.1 Compactador adaptado.....	59
3.2.3.4.2 Máquina de comprimir alternativa.....	60
3.2.4 AVALIAÇÃO DOS COMPRIMIDOS.....	61
3.2.4.1 Determinação da aparência e dimensões.....	61
3.2.4.2 Determinação do peso médio.....	61
3.2.4.3 Determinação da dureza.....	61
3.2.4.4 Determinação da friabilidade.....	61
3.2.4.5 Análise qualitativa da fração tanante.....	61
3.2.4.6 Análise quantitativa da fração tanante.....	61
3.2.4.7 Determinação do tempo de desintegração.....	62
3.2.4.8 Avaliação da liodisponibilidade.....	62
3.2.4.9 Análise por microscopia eletrônica.....	64
3.2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	64
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	65
4.1 Caracterização dos adjuvantes farmacêuticos.....	66
4.2 Caracterização do produto seco nebulizado	80

4.3 Planejamento fatorial.....	90
4.3.1 Características tecnológicas dos complexos farmacêuticos.....	93
4.3.2 Produção dos compactos.....	105
4.3.3 Avaliação dos compactos.....	106
5. CONCLUSÕES.....	132
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	135
ANEXOS	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Aspectos gerais de um ramo de <i>Maytenus ilicifolia</i>	07
Figura 2.	Triterpenos.....	13
Figura 3.	Estrutura de um dímero procianídico com ligação 4→8.....	16
Figura 4.	Volúmetro de compactação.....	38
Figura 5.	Aparelho para determinação do ângulo de repouso.....	40
Figura 6.	Esquema de determinação quantitativa da fração tanante.....	52
Figura 7.	Aparelho para determinação do fluxo.....	53
Figura 8.	Compactador adaptado.....	60
Figura 9.	Aparelho de dissolução.....	63
Figura 10.	Representação gráfica da distribuição granulométrica dos materiais de carga/aglutinante em função da frequência acumulada percentual e determinação do diâmetro médio.....	69
Figura 11.	Representação gráfica da distribuição granulométrica dos desintegrantes em função da frequência acumulada percentual e determinação do diâmetro médio.....	70
Figura 12.	Representação gráfica da distribuição granulométrica do estearato de magnésio.....	71
Figura 13.	Fotomicrografia para celulose microcristalina	72
Figura 14.	Fotomicrografia da lactose	72
Figura 15.	Fotomicrografia da croscarmelose sódica	73
Figura 16.	Fotomicrografia do glicolato de amido sódico	73
Figura 17.	Fotomicrografia do dióxido de silício coloidal	74
Figura 18.	Fotomicrografia do estearato de magnésio	75
Figura 19.	Relação entre a compactabilidade e o ângulo de repouso dos adjuvantes.....	80
Figura 20.	Distribuição granulométrica do produto seco nebulizado de <i>Maytenus ilicifolia</i>	83

Figura 21.	Representação gráfica da distribuição granulométrica do produto seco nebulizado de <i>Maytenus ilicifolia</i> e determinação do diâmetro médio.....	84
Figura 22.	Fotomicrografia do produto seco nebulizado de <i>Maytenus ilicifolia</i>	85
Figura 23.	Perfil cromatográfico do produto seco nebulizado de <i>Maytenus ilicifolia</i>	88
Figura 24.	Teor de fração tanante no PSN e nos complexos farmacêuticos..	95
Figura 25.	Representação gráfica dos efeitos estimados para as densidades bruta e de compactação	99
Figura 26.	Representação gráfica da análise dos resíduos da densidade bruta e de compactação.....	102
Figura 27.	Densidade bruta e de compactação dos complexos farmacêuticos.....	102
Figura 28.	Índice de compressibilidade dos complexos farmacêuticos.....	103
Figura 29.	Mecanismo de ação do dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio.....	104
Figura 30.	Compactabilidade dos complexos farmacêuticos.....	104
Figura 31.	Características macroscópicas dos compactos.....	107
Figura 32.	Dureza dos compactos.....	109
Figura 33.	Friabilidade dos compactos.....	110
Figura 34.	Representação gráfica das interações AB, AC e BC para o desenho fatorial 2^3 na avaliação da friabilidade.....	113
Figura 35.	Influência do tipo de lubrificante e tipo de desintegrante sobre a friabilidade dos compactos.....	114
Figura 36.	Tempo de desintegração dos compactos.....	115
Figura 37.	Representação gráfica das interações AC e BC para o planejamento fatorial 2^3 na análise do tempo de desintegração.....	118
Figura 38.	Comparação entre friabilidade e tempo de desintegração.....	119
Figura 39.	Cromatografia em camada delgada dos compactos.....	120

Figura 40.	Teor de fração tanante no PSN e compactos.....	120
Figura 41.	Espectro de varredura de solução aquosa do PSN.....	121
Figura 42.	Curva de calibração obtida para o PSN.....	122
Figura 43.	Análise dos resíduos da curva de calibração do PSN.....	123
Figura 44.	Perfil de dissolução dos compactos.....	123
Figura 45.	Comparação entre o tempo de desintegração e eficiência de dissolução dos compactos.....	127
Figura 46.	Representação gráfica da interação significativa BC para eficiência de dissolução.....	129
Figura 47.	Fotomicrografia das fraturas dos compactos.....	131

LISTA DE ABREVIATURAS

C = catequina
C = compactabilidade
CCS = croscarmelose sódica
CF = complexo farmacêutico
CMC = celulose microcristalina
db = densidade bruta
dc = densidade de compactação
DSC = dióxido de silício coloidal
E = epicatequina
EST = estearato de magnésio
FH = fator de Hausner
FNT = fração não-tanante
FORM = formulação
FT = fração tanante
GAS = glicolato de amido sódico
IC = índice de compressibilidade
LAC = lactose
LI = limite inferior
LS = limite superior
MCA = material de carga/aglutinante
PSN = produto seco nebulizado
PT = polifenóis totais

RESUMO

Com o objetivo de verificar a viabilidade de obtenção de comprimidos contendo alto teor de produto seco nebulizado (PSN) de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss., foi avaliada a influência de adjuvantes farmacêuticos através da realização de planejamento fatorial 2^3 . Os fatores qualitativos estudados foram: tipo de desintegrante (croscarmelose sódica e glicolato de amido sódico), tipo de lubrificante (dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio) e tipo de material de carga/aglutinante (celulose microcristalina e lactose). Os complexos farmacêuticos (CF) apresentaram características tecnológicas diferenciadas, dependentes da composição da formulação. Todos os CF demonstraram baixa densidade e más propriedades de fluxo. Os compactos foram obtidos em máquina de comprimir alternativa, por compressão direta e pesagem individual de cerca de 650 mg de cada formulação, contendo 375 mg de PSN de *M. ilicifolia*. As condições de compressão foram fixadas de modo que todos os compactos possuíssem a mesma dureza. Os parâmetros tecnológicos analisados foram friabilidade, tempo de desintegração e eficiência de dissolução. O material de carga/aglutinante (MCA) foi a classe de adjuvantes com maior influência sobre os parâmetros estudados. Todos os fatores estudados apresentaram efeito significativo sobre a friabilidade, sendo que os compactos contendo lactose apresentaram valores, cerca de vinte vezes superiores aos com celulose microcristalina. Os fatores significantes sobre o tempo de desintegração foram o tipo de desagregante e tipo de MCA. Todos os compactos produziram diferentes perfis de dissolução. A eficiência de dissolução mostrou-se superior a 50 % e, neste parâmetro, os fatores mais significantes foram o tipo de lubrificante e o tipo de MCA.

UNITERMOS: *Maytenus ilicifolia*, produto seco nebulizado, adjuvantes, compactos, compressão direta.

ABSTRACT

INFLUENCE OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS ON THE TECHNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF COMPACTS CONTAINING HIGH QUANTITY OF *MAYTENUS ILICIFOLIA* SPRAY DRIED EXTRACT

The influence of pharmaceutical excipients on the technological characteristics of compacts containing high amounts of *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss. spray dried extract was evaluated by a 2³ factorial design. The qualitative factors studied were: type of disintegrant (croscarmellose sodium and sodium starch glycolate), lubricant (colloidal silicon dioxide and magnesium stearate) and filler/binder (microcrystalline cellulose and lactose). The compacts were prepared by direct compression using a single flat punch tablet machine by individual weighing of 650 mg each formulation, containing circa 60 % of spray dried extract. The compression parameters were chosen in order to produce compacts with similar hardness. The technological parameters analyzed were: friability, disintegration time, and dissolution efficiency (DE%). The results showed that the filler/binder was the excipient class with greatest influence on the compact characteristics. All factors influenced significantly the friability. Compacts containing lactose presented higher friability than the microcrystalline cellulose ones. The type of disintegrant and filler/binder were the most important factor affecting the disintegration time. All compacts showed DE% values higher than 50% but different dissolution profiles. The release was stronger influenced by the type of lubricant and filler/binder. The results demonstrated the technological feasibility of compacts containing high quantity of *M. ilicifolia* spray dried extract.

KEYWORDS: *Maytenus ilicifolia*, spray dried extract, excipients, compact, direct compression.

1.1 Relevância do tema

As plantas medicinais são utilizadas, desde os primórdios da civilização, para os mais diferentes fins terapêuticos, e apesar do advento dos fármacos sintéticos terem causado um declínio no seu consumo, nos últimos tempos tem havido um grande interesse pelo desenvolvimento e utilização de medicamentos a partir de plantas medicinais. Esse fato se reflete tanto no setor público como privado atribuindo, atualmente, às preparações fitoterápicas e produtos naturais isolados um papel de destaque no arsenal terapêutico de países desenvolvidos e em desenvolvimento (FARNSWORTH, 1985; SCHENKEL *et al.*, 1985; SHARAPIN, 1996; PETROVICK *et al.*, 1997, PETROVICK *et al.*, 1999).

O aumento do interesse por medicamentos oriundos de plantas advém, principalmente, do crescimento do nível de conhecimento científico a seu respeito. Novas evidências, resultantes de pesquisas realizadas, conduziram à reavaliação das plantas medicinais e de seus produtos derivados, dando suporte à sua utilização como agentes terapêuticos válidos. Essas observações, associadas aos precedentes históricos de plantas medicinais como fonte para o tratamento de doenças, favorecem e estimulam as pesquisas no campo da fitoterapia (BOYD, 1996; FADELLI *et al.*, 1996; KAPLAN, 1996).

Pesquisas em produtos naturais não possuem baixo custo, mas oferecem um nível extremamente alto de diversidade molecular, o que é essencial para a descoberta de novos produtos, fazendo com que grandes indústrias estejam envolvidas no estudo de produtos de origem natural (BORRIS, 1996).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) tem gradativamente incentivado, principalmente os países em desenvolvimento, o estabelecimento de políticas e programas que incorporem em seus sistemas de saúde os conhecimentos e usos da medicina tradicional local (AKERELE, 1985). No entanto, grandes distorções e usos equivocados, aliados ao forte interesse comercial e influência das indústrias de fitoterápicos, podem ocasionar graves riscos para a população (FARIAS *et al.*, 1985). Assim, uma série de resoluções foram estabelecidas, em nível mundial, no sentido de desenvolver critérios científicos e métodos de comprovação da segurança e eficácia dos produtos de origem vegetal (WORLD, 1992). Atendendo a estas

diretrizes, o emprego de medicamentos fitoterápicos foi oficializado no Sistema Único de Saúde em 1992 (BRASIL, 1992).

No Brasil, o Ministério de Saúde, após uma série de medidas iniciadas para regulamentação e registro dos fitoterápicos, estabeleceu a portaria nº 6 de 31 de janeiro de 1995 visando definir critérios básicos para avaliar a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos industrializados, bem como fornecer subsídios às autoridades regulamentadoras, organizações científicas e fabricantes a comprometer-se com uma avaliação rigorosa da documentação tanto para o registro como produção e fiscalização de seus produtos (BRASIL, 1995). A portaria encontra-se atualmente em revisão com o propósito de aprimorar alguns conceitos e critérios (BRASIL, 1998).

A preocupação governamental na inclusão destes agentes terapêuticos nos Sistemas Oficiais de Saúde tem, no Brasil, um bom exemplo. Em 1983, a CEME iniciou um programa de pesquisa de plantas medicinais a fim de investigar, cientificamente, as propriedades terapêuticas de plantas utilizadas pela população. Os parâmetros utilizados para a avaliação do potencial terapêutico das plantas incluem desde a identificação da matéria-prima vegetal, extração de substâncias ativas, desenvolvimento de formas farmacêuticas, até ensaios farmacológicos e clínicos. Entre as 74 espécies vegetais que faziam parte do programa da CEME está a *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss. (CEME, 1994). Apesar do Programa encontrar-se próximo do alcance de seus objetivos foi desativado pelo Governo Federal com a extinção da CEME. Com tal ato perderam-se esforços, investimentos e conhecimentos.

A *Maytenus ilicifolia*, planta muito utilizada no sul da América Latina, principalmente no combate a afecções gástricas, foi objeto de vários estudos fitoquímicos, farmacológicos e toxicológicos com resultados bastante promissores (CARLINI *et al.*, 1988), tornando-a alvo de uma série de pedidos patentes.

Com intuito de obter um produto padronizado que possa ser utilizado pela população, estudos tecnológicos com essa espécie vegetal foram realizados neste laboratório. Desde o desenvolvimento do extrato hidroalcoólico (FRANCO, 1990) até

a produção de um produto seco nebulizado (CARVALHO, 1997), o qual se encontra no estágio de depósito de solicitação de patente*.

A necessidade de produção de um medicamento sob forma farmacêutica final pode ser justificada pelos benefícios que conduz, principalmente pela conveniência ao paciente, exatidão de dosagem, biodisponibilidade e estabilidade melhorada. Entre as diversas formas farmacêuticas, destacam-se os comprimidos que representam, atualmente, cerca da metade dos medicamentos mais utilizados pela população mundial (ÇELIK, 1996 MORETON, 1996; SHAH *et al.*, 1996).

Produtos secos nebulizados constituem produtos tecnológicos intermediários podendo ser utilizados para a produção de várias formas farmacêuticas, contudo, geralmente, não exibem propriedades reológicas e de compressibilidade apropriadas para a obtenção de comprimidos, necessitando a adição de adjuvantes farmacêuticos com a finalidade de melhorar suas características. Entretanto, o sucesso de uma formulação de comprimidos depende de considerações cuidadosas sobre as propriedades dos adjuvantes, bem como, otimização das características de compressibilidade, fluidez e grau de lubrificação das misturas dos pós (LIBERMAN *et al.*, 1989; VOIGT, 1993; RENOUX *et al.*, 1996).

Estudos de pré-formulação são, portanto, essenciais para se verificar a viabilidade da produção de uma forma farmacêutica, bem como determinar os adjuvantes que melhor contribuem, tecnologicamente, para a produção da forma farmacêutica em estudo (NYSTRÖM *et al.*, 1993; SHAH *et al.*, 1996).

* Convênio UFRGS/UNIFESP, processo nº 2307 00167/99-11 de 29/3/1999. Comunicação pessoal, PETROVICK, P.R.

1.2 Objetivos

Tendo em vista o fato da espécie *Maytenus ilicifolia* ser uma planta amplamente utilizada pela população brasileira, com atividade farmacológica comprovada, considerando-se a existência de dados tecnológicos obtidos neste laboratório e a importância da produção de uma forma farmacêutica que possa ser utilizada pela população com segurança e eficácia, este trabalho têm por objetivos:

GERAL:

Determinar a influência de adjuvantes farmacêuticos sobre as características tecnológicas de compactos do produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss. - Celasteraceae.

ESPECÍFICOS :

Avaliar a viabilidade de obtenção de comprimidos contendo alto teor de produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia*;

Verificar a influência de adjuvantes farmacêuticos sobre as características físico-químicas do produto obtido;

Estabelecer parâmetros para um futuro estudo de física de compressão de extratos secos nebulizados de *Maytenus ilicifolia*.

2.1 MAYTENUS ILICIFOLIA

Aspectos botânicos e agronômicos

Maytenus ilicifolia Martius ex Reiss., espécie pertencente à família *Celastraceae*, é uma planta de porte arbóreo-arbustivo de ocorrência na América do Sul, sendo no Brasil predominante na região Sul e Sudeste. Do ponto de vista botânico é uma planta bem definida, cujos diferenciadores taxonômicos das demais espécies são estrias longitudinais nos caules e ramos, inserção foliar helicoidal, ramos tetra ou multicarenados e frutos orbiculares de coloração, quando maduros, vermelho-escura (CARVALHO-OKANO, 1992; MAGALAHÃES, 1997).

Maiores detalhes da descrição botânica e anatômica da espécie *Maytenus ilicifolia* (Figura 1) podem ser encontradas nos trabalhos realizados por FRANCO (1990), CARVALHO (1997) e MARTINS (1998).



Figura 1: Aspectos gerais de um ramo de *Maytenus ilicifolia*

As pesquisas demonstram que a propagação do vegetal é feita através de sementes. No entanto, devido sua ampla utilização pela população, com fins

medicinais, a espécie vem sendo explorada indiscriminadamente em seus ambientes naturais, tornando-a cada vez mais rara e favorecendo, inclusive, sua adulteração (MOSEER *et al.*, 1998; SCHEFFER e ARAÚJO, 1998).

Nesse sentido, os estudos sobre o cultivo da planta são de extrema importância, e assim, várias pesquisas agronômicas vêm sendo realizadas objetivando contribuir para a propagação e domesticação da espécie, bem como para assegurar a produção da droga vegetal com qualidade (DA ROSA, 1994; ZANCO *et al.*, 1996; MAGALAHÃES, 1997; NEGRELLE *et al.*, 1998).

Aspectos etnofarmacológicos e farmacológicos

Maytenus ilicifolia é conhecida popularmente como espinheira-santa, cancorosa, cancosa, cancerosa, coromilho-de-campo, salva-vidas, espinho-de-Deus, espinheira-divina e sombra-de-touro (COIMBRA e SILVA, 1958; SIMÕES *et al.*, 1986).

Na medicina popular suas folhas têm sido empregadas com os mais diferentes fins terapêuticos. COIMBRA e SILVA (1958) citam a utilização de *Maytenus ilicifolia* como analgésica, cicatrizante, nas anemias, útil nas gastralgias e dispepsias, normalizadora das funções gastrintestinais, paralisadora de fermentações anormais, possuidora de propriedades diuréticas e laxativas brandas, e, externamente, no tratamento de úlceras, afecções pruriginosas cutâneas, como acne e eczemas.

No Paraguai, a população indígena e rural a utiliza como controladora da natalidade (SCHVARTZMAN *et al.*, 1976; ARENAS e MORENO AZORERO, 1977; SIMÕES *et al.*, 1986), na Argentina, como antiasmática, sialagoga, anti-séptica e vulnerária (AHMED *et al.*, 1981). No Brasil, como emenagoga, tônica, no tratamento do câncer de estômago, e, principalmente, contra distúrbios gastrintestinais, como hiperacidez, úlceras gastrintestinais, dispepsias funcionais, fermentação intestinal e gastralgias hiperclorídricas (PIO CORREA, 1952; AZORERO e SCHVARTZMAN, 1975; MELLO, 1980). Particularmente no Rio Grande do Sul é prática comum, adicionar-se folhas de espinheira-santa ao chimarrão para combater azia e gastralgias (BERNARD e WASICKY, 1959).

A literatura registra estudos farmacológicos para *Maytenus ilicifolia* desde 1922 quando o Dr. Aluizio França, professor de Terapêutica da Faculdade de Medicina do Paraná, relatou à Sociedade de Medicina do Paraná, sucessos obtidos no tratamento de úlcera de estômago com folhas desse vegetal, além de relatar propriedades analgésicas, cicatrizantes, laxativas, diuréticas e contra dispepsias funcionais (STELLFELD, 1934).

Vários estudos farmacológicos foram realizados na tentativa de constatar a eficácia terapêutica. LIMA e colaboradores (1969 e 1971) e SANTANA e colaboradores (1971) verificaram que o extrato etanólico, originado da parte cortical de raízes de *Maytenus ilicifolia*, possui ação antimicrobiana contra gram-positivos, principalmente *Streptococcus faecalis*, *Neurospora crassa*, *Bacillus sp.* e *Staphylococcus sp.*, além de atividade antitumoral contra sarcoma 180 em camundongos Allins suíços e sarcoma de Yoshida em ratos albinos. O mesmo extrato, segundo MELO e colaboradores (1974), apresentou ação antitumoral e anticâncer de pele com baixa irritabilidade e propriedades antineoplásicas tardias, porém eficazes.

Os ensaios realizados com o extrato aquoso das folhas de *Maytenus ilicifolia* também mostraram eficiência terapêutica, sendo que, neste caso, todos os estudos foram direcionados para sua ação antiúlcera, principal atividade pesquisada para esse vegetal no Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da CEME.

MACAUBAS e colaboradores (1988) estudando a ação do extrato aquoso ("abafado") das folhas do vegetal e seu liofilizado quanto aos possíveis efeitos protetores em ratos submetidos a quatro tipos de úlcera gástrica, constataram um marcante efeito protetor contra úlceras induzidas por indometacina, reserpina e imobilização à baixa temperatura. O efeito, considerado comparável ao da cimetidina, foi obtido nas duas preparações testadas, administradas tanto por via oral como intraperitoneal. SOUZA-FORMIGONI e colaboradores (1991) relataram que além da ação antiúlcera, o extrato aquoso também mostrou causar um aumento no volume e valor de pH do suco gástrico.

CARLINI e BRAZ (1988) comprovaram que o liofilizado obtido do "abafado" das folhas do vegetal, quando administrado por via intraperitoneal, em ratos

submetidos ao processo de indução de úlcera, apresenta potente efeito antiúlcera, provocando, também, aumento do volume e pH do suco gástrico. Além disso, observaram que esse efeito protetor é dose-dependente e equiparável aos efeitos da cimetidina e ranitidina.

Em estudos tentando identificar o mecanismo de ação FERREIRA e colaboradores (1996), utilizando extrato bruto aquoso de *Maytenus ilicifolia*, administrado no lado seroso de mucosas de rã (*Rana catesbeiana*), constataram redução da secreção gástrica, em mucosas incubadas tanto em câmara hiperbárica quanto em câmara de Ussing. Paralelamente, verificaram que o extrato bruto também inibiu a secreção estimulada pela histamina, indicando que talvez o efeito do extrato aquoso de *Maytenus ilicifolia* possa estar relacionado a mecanismos histamínicos.

Não há, na literatura consultada, relatos de ação de produtos de *M. ilicifolia* frente ao *Helicobacter pylori*, bacilo gram-negativo, causador tanto de úlceras duodenais como de úlceras pépticas (RANG *et al.*, 1995). Porém, LIMA e colaboradores (1969) relatam que o vegetal possui ação antimicrobiana, e assim, maiores estudos devem ser realizados no sentido de identificar seu potencial antimicrobiano, o que pode contribuir para elucidação do mecanismo antiúlcera desse vegetal.

Com relação à toxicologia da *M. ilicifolia*, os estudos realizados mostraram que o extrato aquoso ("abafado") não causou qualquer efeito tóxico significativo, mesmo quando testado em doses centenas de vezes maiores que as usadas pelo homem, o que impediu, inclusive, o cálculo da DL₅₀ (OLIVEIRA *et al.*, 1991).

Os estudos de toxicidade aguda realizados em ratos mostraram que o extrato aquoso e o liofilizado de *M. ilicifolia*, administrados por via oral, não causaram qualquer efeito depressor sobre o sistema nervoso central, conferindo-lhes perfil farmacológico muito favorável como agentes terapêuticos para o tratamento de afecções gástricas, uma vez que a maioria dos antagonistas dos receptores H₂ sempre causam certo grau de alteração em nível central (OLIVEIRA *et al.*, 1991, RANG *et al.*, 1995). A administração por via oral diária, por um período de três meses, de doses do extrato aquoso, em ratos e camundongos, até 360 vezes

maiores que em humanos, não produziram alterações no peso, no comportamento, na temperatura e nos parâmetros bioquímicos e hematológicos. Não foi verificado redução da capacidade reprodutiva, com desenvolvimento normal dos filhotes gerados, não causando, também, alteração do ciclo estral das ratas (CARLINE *et al.*, 1988).

Pesquisando sobre possíveis efeitos teratogênicos, CARLINI e colaboradores (1988) verificaram que o chá da *M. ilicifolia*, administrado antes e depois da prenhez das ratas, não causou alteração quanto à fertilidade das mesmas, nem apresentou efeitos teratogênicos. Este fato foi confirmado por VARGAS e colaboradores (1991), que não constataram positividade no ensaio de mutagenicidade, pelos testes de AMES TA 100 e TA 98, para o extrato aquoso de folhas a 50 % (m/V).

Estudos realizados sobre o efeito na espermatogênese de ratos Swiss demonstraram que o extrato etanólico das folhas *M. ilicifolia* não altera ou inibe a produção de espermatozoides (MONTANARI *et al.*, 1998).

O estudo toxicológico clínico realizado por CARLINI e FROCHTENGARTEN (1988) revelou que a administração, por catorze dias, a sete voluntários sadios de uma dose do extrato aquoso, correspondente ao dobro do que popularmente se ingere, é desprovido de efeitos tóxicos, não sendo verificadas alterações anormais nos eletrocardiogramas e dosagens bioquímicas séricas, de urina e hematológicas (série branca e vermelha) que pudessem ser atribuídas ao uso da planta.

GEOCZE e colaboradores (1988) realizaram estudos clínicos em vinte e três pacientes diagnosticados como portadores de dispepsia sem e com úlcera gastroduodenal, tratados durante vinte e oito dias com administração, por via oral, de cápsulas contendo 200 mg de liofilizado de *M. ilicifolia*, constatando que os pacientes apresentaram melhora na sintomatologia dispéptica global e nos sintomas de azia e dor, não havendo queixas de efeitos colaterais. Com relação à cicatrização das lesões ulcerativas foram observados resultados bastante promissores.

Pesquisas mais recentes com produtos da planta evidenciam sua importância farmacológica. Estudos realizados, em ratos, por TABACH e colaboradores (1998) com o produto seco nebulizado de *M. ilicifolia*, nova preparação farmacêutica produzida a partir de infusão das folhas do vegetal, indicaram que o produto

provocou uma redução de 54 % no índice de ulceração, bem como neutralização do pH do suco gástrico. BASSOLANI e colaboradores (1998), estudando frações semipurificadas das folhas da planta, evidenciaram que a fração butanólica reduziu a secreção de HCl em glândulas gástricas de coelhos estimuladas pelos secretagogos histamina e betanecol, o que sugere uma ação inibitória na bomba de prótons. A ação do extrato aquoso da planta em lesões gástricas de ratos e camundongos induzidas por ácido acético confirmou estudos anteriores de que a planta possui compostos ativos na prevenção de lesões crônicas da mucosa gástrica (DALLA TORRE *et al.*, 1998). MATTEI e CARLINI (1998), avaliando a capacidade inibitória do processo de lipoperoxidação em homogenatos do cérebro de rato, observaram que o liofilizado originado do extrato aquoso de *M. ilicifolia* possui uma importante atividade anti-oxidante, sugerindo, também, ação de defesa em nível celular.

Aspectos fitoquímicos

O estudo sobre a constituição química do vegetal foi iniciado por STELLFELD (1934) detectando a presença de iodo, enxofre, fósforo, sódio, cálcio, taninos, resinas levemente aromáticas, cera, clorofila, corante e mucilagem. BERNARD e WASICKY (1959) relataram a presença, no extrato aquoso obtido por decocção das folhas de *Maytenus ilicifolia*, de dulcitol e substâncias tânicas. O doseamento das substâncias tânicas foi feito por meio de acetato de cobre obtendo-se um resultado médio de 2,75 % de substâncias tânicas, além disso, os autores observaram nos taninos alto grau de precipitação por ácidos inorgânicos, o que poderia ser decorrência de misturas de produtos condensados de catequina de maior ou menor grau de polimerização.

PEREIRA (1962) descreveu a presença de taninos, cafeína, cálcio, magnésio, titânio, ácido clorogênico e uma substância apresentando reações características do radical fenol, sem contudo conseguir identificá-la. HNATYSZYN e colaboradores (1974) relataram a presença de aminoácidos, fenóis, taninos, fitoesteróides insolúveis em água, leucoantocianinas e saponinas no chá de talos, ramos, folhas e raízes.

AHMED e colaboradores (1981) determinaram e quantificaram a presença de maitensinóides, destacando-se maitensina, maitemprima e maitembutina em

decoctos das folhas, sementes e partes das raízes por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Altas concentrações de taninos, chalconas e auronas foram constatadas por MANDICH (1984).

FRANCO (1990), realizando avaliação fitoquímica nas folhas de *Maytenus ilicifolia*, identificou a possível presença de aminoácidos e metilxantinas, substâncias polifenólicas e taninos. Através de análise cromatográfica a autora conseguiu identificar flavonóides e derivados catéquicos, enquanto que SILVA e colaboradores (1991), em abordagem fitoquímica realizada nas folhas, identificaram a presença de ácidos fixos fortes, catequinas, esteróides, fenóis simples, resinas e taninos catéquicos.

VILEGAS e colaboradores (1994), estudando o extrato hexânico das folhas de *Maytenus ilicifolia* por cromatografia gasosa de alta resolução acoplada à espectroscopia de massas (HRGC/MS), separaram dois triterpenos, friedelina e friedelanol. XAVIER e D'ANGELO (1996) elaboraram um perfil cromatográfico para as folhas do vegetal, no qual excluíram a possibilidade de presença de derivados gálicos e identificaram a existência de taninos catéquicos, leucoantocianidinas e vários heterosídeos flavonólicos entre eles, quercetínicos e kaempferólicos. VILEGAS e LANÇAS (1997) utilizando cromatografia gasosa de alta resolução, como método analítico, utilizaram friedelan-3-ol (Figura 2, 2a) e friedelina (2b) como marcadores químicos para detecção de adulteração em amostras comerciais de espinheira – santa.

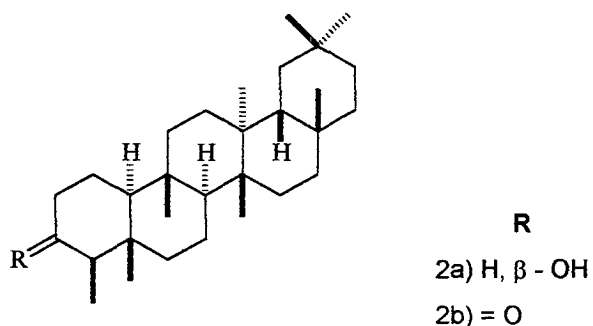


Figura 2: Triterpenos. 2a) friedelan-3-ol; 2b) friedelina

A partir do extrato etanólico das folhas do vegetal, ZHU e colaboradores (1998) isolaram e elucidaram estruturalmente três heterosídeos o-glicosilados denominados ilicifolinósideo A, B e C.

RANDOMSKI e WISNIEWSKI (1998) determinaram os teores de elementos químicos minerais hidrossolúveis em folhas e ramos de *M. ilicifolia*, verificando a presença na seguinte ordem decrescente para as folhas: K>Mg>Zn>Si>Mn>Ca>Cu>Al e para ramos: K>Mg>Zn>Mn>Si>Cu>Ca>Al.

Na tabela 1 estão resumidos os principais constituintes químicos identificados em cada parte do vegetal com sua respectiva ou provável atividade biológica.

Tabela 1: Constituintes químicos relatados para *Maytenus ilicifolia* com provável atividade farmacológica

Substância química	Parte vegetal	Atividade biológica
Maitenina e pristemirina (LIMA, <i>et al.</i> , 1971, SANTANA <i>et al.</i> , 1971; MELO <i>et al.</i> , 1974)	raízes	antimicrobiana e antineoplásica (LIMA, <i>et al.</i> , 1971; MELO <i>et al.</i> , 1974)
Maitensinóides: maitensina, maitemprima e maitembutina (AHMED <i>et al.</i> , 1981; PLATTNER e POWELL, 1986)	folhas, caules e raízes	antineoplásica (LIMA, <i>et al.</i> , 1971; REMILLARD <i>et al.</i> , 1975)
Dímeros triterpênicos, triterpenos do tipo friedelano, friedelina e friedalanol (ITOKAWA <i>et al.</i> , 1990 e 1991; VILEGAS <i>et al.</i> , 1994, MOSER <i>et al.</i> , 1998)	folhas e raízes	antitumoral e antiúlcera (ITOKAWA <i>et al.</i> , 1991)
Poliésteres sequiterpênicos oligo-nicotinados (ITOKAWA <i>et al.</i> , 1993, 1994 e SHIROTA <i>et al.</i> , 1997)	raízes	antitumoral (UJITA <i>et al.</i> , 1992)
Alcalóides sesquiterpênicos piridínicos (ITOKAWA <i>et al.</i> , 1993; SHIROTA <i>et al.</i> , 1994)	raízes	repelente de insetos (SHIROTA <i>et al.</i> , 1994)
Taninos condensados do grupo das catequinas (STEFFELD, 1934; PEREIRA, 1962; HNATYSZYN <i>et al.</i> , 1974; MANDICH <i>et al.</i> , 1984; VARGAS <i>et al.</i> , 1991; FRANCO, 1990; CARVALHO, 1997; MARTINS, 1998)	folhas	antiúlcera (CARLINI <i>et al.</i> , 1988; TABACH <i>et al.</i> , 1998)

As raízes da *Maytenus ilicifolia* tiveram seus aspectos fitoquímicos, profundamente estudados. LIMA e colaboradores (1971) isolaram no extrato

benzênico das raízes, maitenina e pristemirina. A purificação do extrato metanólico, permitiu o isolamento e identificação de dímeros triterpênicos denominados de cangorosina A, atropocangorosina, di-hidroatropocangorosina e cangorosina B (ITOKAWA *et al.*, 1990). Posteriormente, após fracionamento do extrato foram isolados mais nove triterpenos do tipo friedelano, os quais denominaram cangoronina, ilicifolina, ácido maitenólico, D:B friedelan-5-en-3 β ,29-diol, D:B friedelan-29-ol-3-ona, pristimerina, ácido salasperímico, isoprismirina III e isotingenona III, a alguns dos quais foi atribuída atividade citotóxica em culturas de células (ITOKAWA *et al.*, 1991). Continuando o estudo, ITOKAWA e colaboradores (1993, 1994) e SHIROTA e colaboradores (1994, 1997) isolaram das raízes do vegetal dez sesquiterpenos poliésteres oligonicotinados com núcleo di-hidroagrofurano, denominados cangorinas de A – J e triterpenos aromáticos.

A presença de triglicerídeos normais contendo ácidos graxos com cadeia de 6 e 18 carbonos e α -acetotriglicerídeos foi detectada em óleos fixos de sementes de *Maytenus ilicifolia* por SPITZER e AICHHOLF (1996), sendo identificadas por ressonância magnética nuclear protônica e de carbono 13.

A revisão farmacológica e fitoquímica demonstra que *M. ilicifolia* possui atividade terapêutica, principalmente, contra afecções gástricas. No entanto, nos estudos realizados, até o presente momento, não foi possível identificar qual o constituinte químico responsável por tal atividade. A maioria dos trabalhos indicam as substâncias polifenólicas como principais agentes farmacologicamente ativos. Alguns autores sugerem a classe dos taninos, compostos majoritários, como os responsáveis pela atividade antiúlcera (CARLINI *et al.*, 1988). Sendo assim, os taninos têm sido o grupo de substâncias escolhidas para utilização como marcadores químicos.

Os taninos presentes nas folhas de *M. ilicifolia* pertencem à classe dos taninos condensados ou proantocianóides, que são polímeros flavânicos ligados, na maioria das vezes, por ligações C4 \rightarrow C8, resistentes à hidrólise (Figura 3). A catequina é considerada como precursor dos taninos condensados, originando, através de reações de oxidação e polimerização, flobafenos e proantocianidinas (BRUNETON, 1993)

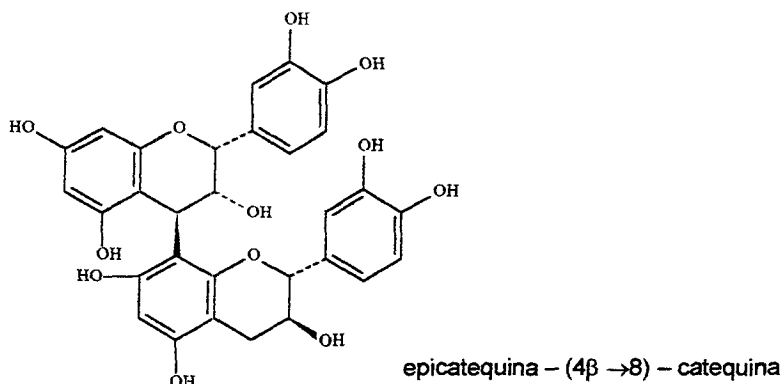


Figura 3: Estrutura de um dímero proantocianidínico com ligação 4→8

Os taninos têm inúmeras aplicações terapêuticas, todas decorrentes de suas propriedades adstringentes e formação de complexos com macromoléculas (BRUNETON, 1993).

A capacidade de precipitação protéica concede aos taninos ação antimicrobiana e antifúngica. A precipitação de glicoproteínas da camada externa das mucosas e tecidos conjuntivos permite a formação de uma camada protetora resistente, que diminui a sensibilidade das terminações nervosas e a irritação. Externamente, impermeabilizam as camadas mais externas da pele e mucosas protegendo as camadas subjacentes e auxiliando na regeneração tecidual, em casos de feridas e queimaduras superficiais. Por via interna, os taninos possuem ação antidiarréica, anti-séptica e efeito vasoconstrictor sobre os pequenos vasos superficiais. Possuem, também, atividade antiviral através de inibição enzimática, da transcriptase reversa e de enzimas digestivas. Além disso, podem ser empregados como antídotos em alguns casos de intoxicação, devido à capacidade de precipitação de alcalóides (EZAKI *et al.*, 1985; TANG *et al.*, 1991; NAKASHIMA *et al.*, 1992; BRUNETON, 1993).

A literatura registra ainda, estimulação de mecanismos imunológicos e inibição da peroxidação lipídica, através da captura de radicais livres impedindo a formação de superóxidos (UCHIDA *et al.*, 1987; BRUNETON, 1993).

Vários trabalhos realizados com taninos, isolados de outros vegetais, demonstram sua ação contra úlcera gástrica. Estudos revelam que a catequina, em particular, inibe a histidina descarboxilase, enzima catalizadora da formação do ácido gástrico através da estimulação histamínica. Suas formas poliméricas também inibem a ação da pepsina pela formação de um complexo tanino-pepsina. Acredita-se que, talvez, estes sejam os dois mecanismos básicos da ação antiúlcera dos taninos (EZAKI *et al.*, 1985; LEWIS, 1992; HASLAM, 1996).

Aspectos tecnológicos

Segundo a Portaria nº 6/95 da Secretaria de Vigilância Sanitária, produto fitoterápico é todo medicamento tecnicamente obtido e elaborado, empregando-se exclusivamente matérias-primas vegetais ativas com finalidade profilática, curativa ou para fins de diagnóstico, com benefícios para o usuário. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade: é o produto acabado, embalado e rotulado (BRASIL, 1995).

O desenvolvimento galênico de fitoterápicos tem como objetivo a obtenção de formas farmacêuticas com preservação e valorização do potencial terapêutico do vegetal (BASSANI, 1990). Para atingir esse objetivo é necessária a interação de diversas áreas de estudos, envolvendo conhecimentos relativos à identificação botânica, composição química, atividade farmacológica e toxicológica, condições de cultivo e metodologias de produção, controle de qualidade e de estabilidade (SENNA, 1993; PETROVICK *et al.*, 1999).

A qualidade de um produto fitoterápico é atribuída a um conjunto de fatores incluindo desde a matéria-prima, controle do processamento e da forma farmacêutica até a bula, embalagem e propaganda. Todos esses fatores exigem um controle rigoroso pois deles dependem a eficácia e segurança do produto final (FARIAS *et al.*, 1985, DA SILVA, 1999).

A produção padronizada, qualitativa e quantitativa, de fitoterápicos abrange os seguintes estágios (BONATI, 1980; VOIGT, 1993):

- 1) identificação de substâncias ativas ou de referência, com base nos dados levantados na literatura;
- 2) estabelecimentos de métodos aceitáveis de análise e controle de matéria-prima e seus substratos;
- 3) seleção de etapas tecnológicas de transformação que assegurem a manutenção dos constituintes ativos;
- 4) escolha e desenvolvimento de formas farmacêuticas visando o máximo de estabilidade química, física e físico-química, e
- 5) avaliação da atividade farmacológica do produto acabado, de acordo com a finalidade terapêutica da preparação.

FRANCO (1990) propôs o desenvolvimento galênico e a avaliação tecnológica de macerados hidroalcoólicos de *Maytenus ilicifolia*, observando problemas quanto sua estabilidade, principalmente, no teor de taninos.

Na tentativa de contornar o problema de estabilidade das formas farmacêuticas líquidas, com manutenção dos componentes de interesse e das propriedades farmacológicas da droga, CARVALHO (1997) propôs, a partir do extrato aquoso de *Maytenus ilicifolia*, o desenvolvimento tecnológico e de métodos de controle da qualidade de um produto seco nebulizado.

Os extratos são as mais simples e tradicionais formas de derivados de plantas medicinais (BONATI, 1980). Extratos líquidos, apesar de sua simplicidade tecnológica, apresentam freqüentemente sérios problemas de manutenção da qualidade. A eliminação do meio solvente, através de operação de secagem, parcial ou total, representa uma alternativa para contornar este aspecto. Produtos secos possuem, portanto, um grande número de vantagens, sobretudo considerando os diversos aspectos práticos quando utilizados como forma intermediária.

Os extratos secos, comparados aos extratos moles, apresentam manipulação mais simples, com melhor estabilidade, homogeneidade e distribuição dos constituintes da preparação, conferindo à forma final maior garantia da dose empregada (DE PAULA, 1997). Como produto intermediário, os extratos secos

podem ser utilizados na preparação de comprimidos, cápsulas, granulados, pomadas e outras formas farmacêuticas (GAUDY *et al.*, 1991).

Entre as técnicas de secagem empregadas na preparação de produtos secos, a secagem por aspersão (nebulização) tem sido empregada com sucesso na indústria de fitoterápicos, principalmente, pelas características físicas, químicas e tecnológicas que conferem ao produto final. Além disso, possibilita a preparação de produtos pulverêos com características bem definidas, como tamanho e forma de partículas, que também podem ser pré-determinadas. Os produtos obtidos por este tipo de secagem possuem a propriedade de reconstituição instantânea em água, característica, freqüentemente, ausente em produtos secos obtidos por outro meio de secagem. Outra vantagem é o reduzido tempo de contato do produto a secar com a fonte calorífica, limitando os fenômenos da termodegradação (MASTERS, 1978; NIELSEN, 1982; JACOB *et al.*, 1984; BRODHEAD *et al.*, 1992).

A utilização de adjuvantes tecnológicos na nebulização pode melhorar as condições de produção dos nebulizados, principalmente, no que se refere ao rendimento, capacidade de compressão, propriedades reológicas e conservação frente a umidade (CASADEIBAIG *et al.*, 1989). Porém, tanto a operação de nebulização quanto a adição de adjuvantes podem interferir nas propriedades biofarmacêuticas do produto (CARVALHO, 1997).

CARVALHO (1997) avaliou, tecnologicamente, a influência do adjuvante farmacêutico dióxido de silício coloidal (Aerosil 200[®]) na característica final do produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia*, observando que a sua adição, como adjuvante de secagem, melhorou as características físico-químicas dos produtos, os quais apresentaram menor tendência à absorção de umidade, melhor aspecto pulverêo e ausência de aglomerados. Em estudo farmacológico, o autor verificou que os produtos secos nebulizados apresentaram manutenção da atividade biológica, antiúlcera, proposta para *Maytenus ilicifolia*, sugerindo que a operação de secagem não interfere nos constituintes responsáveis pelo efeito farmacológico da planta.

MARTINS (1998), comparando o produto seco nebulizado com o liofilizado de *M. ilicifolia*, avaliou a influência do método de secagem no teor da fração tanante e

atividade farmacológica antiúlcera em ratos Wistar. Foi observando que apesar do produto liofilizado possuir maior teor de fração tanante e maior atividade farmacológica que o produto seco nebulizado, apresentou, também, resultado bastante promissor, superando o liofilizado por suas melhores características tecnológicas. A autora verificou, igualmente, que o adjuvante de secagem, dióxido de silício coloidal, parece potencializar o efeito antiúlcera do produto seco nebulizado.

O emprego de medicamentos de origem vegetal requer, para a constância dos efeitos terapêuticos, que a droga vegetal ou formas farmacêuticas derivadas tenham sua qualidade mantida dentro de parâmetros pré-estabelecidos. A verificação desta adequabilidade ao uso, deve ser feita, em todas as etapas de produção, tanto através da identificação botânica e biológica da planta quanto pela monitorização mediante análise qualitativa e quantitativa das substâncias ativas e avaliação da atividade farmacológica (PETROVICK *et al.*, 1988).

A literatura registra vários métodos para determinação de taninos, destacando-se os baseados na sua propriedade em se ligar as proteínas, formando complexos detectáveis quantitativamente (ZHI-CEN, 1980).

Segundo AMARAL e colaboradores (1996), a metodologia de hemoanálise proposta por BATE-SMITH (1973), fundamentada na formação de um complexo insolúvel tanino-hemoglobina, quantificável colorimetricamente, não se mostrou adequada para a dosagem de taninos em *Maytenus ilicifolia*. Este método, além de não apresentar reprodutibilidade e sensibilidade, esbarra na alta variabilidade do material biológico utilizado como substrato protéico.

O método oficial utilizado pelas indústrias de couro (OKUDA *et al.*, 1989) é o fundamentado na precipitação dos taninos com pó-de-pele e medida da absorvância do complexo azul de politungstato formado pela redução do reagente Folin-Denis (ácido fosfostúngstico-fosfomolibídico).

Esta metodologia, designada como doseamento de taninos totais ou mais corretamente determinação quantitativa de fração tanante, consiste em determinar, as absorvâncias de polifenóis totais, os quais incluem taninos, polidióxi-carboxiácidos, flavonóides e outros polifenóis, e da fração não-tanante, que

corresponde às substâncias que não foram precipitadas pela proteína utilizada como agente precipitante. Sendo assim, os taninos são quantificados, indiretamente, pela diferença da absorvância dos polifenóis totais e da fração não-tanante, sendo expressos em gramas por cem gramas da droga seca, em referência a um padrão (HARTKE e MUTSCHLER, 1987). No entanto, a precipitação depende do peso molecular dos taninos, ou seja, se a molécula for demasiadamente grande, não consegue se intercalar entre os espaços interfibrilares das proteínas, e, do contrário, se apresentar peso molecular muito baixo, apesar de se intercalar, não forma o número de ligações suficientes para assegurar a estabilidade do complexo (BRUNETON, 1993).

Vários autores utilizaram essa metodologia para a quantificação de taninos para *M. ilicifolia* e produtos derivados, sendo que alguns padronizaram algumas modificações metodológicas (FRANCO, 1990; CARVALHO, 1997; MARTINS, 1998).

CARVALHO (1997), devido ao custo elevado do pó-de-pele e à variabilidade de composição, de acordo com o fabricante, substituiu este agente de precipitação por caseína, confirmando a viabilidade da utilização dessa para a precipitação dos taninos em *M. ilicifolia*. MARTINS (1998) validou, para esse vegetal, o preconizado pela Farmacopéia Alemã para *Krameria argentea* (DEUTCHES, 1976 e 1986) e pela *Association of Official Analytical Chemists* (AOAC) (HELBRICH, 1990) utilizando caseína como agente de precipitação. No entanto, trabalhos registram que a caseína não é um bom agente de precipitação (LUCK *et al.*, 1994), além disso, o método, anteriormente validado, possui uma série de limitações associada a erros sistemáticos constantes e proporcionais, inerentes ao próprio método, obrigando a utilização de uma faixa de concentração de trabalho muito estreita (MARTINS, 1998). Desse modo, estudos de validação estão sendo realizados por SOARES^{*}, utilizando outros agentes de precipitação, a fim de aumentar a faixa de trabalho do método.

SOARES e colaboradores (1998) analisaram outra metodologia como controle de qualidade da *M. ilicifolia*, verificando a viabilidade do emprego de método

* SOARES – Tese de doutoramento no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas/UFRGS, em andamento.

para quantificação de flavonóides totais. Os resultados sugeriram ausência de erros sistemáticos, demonstrando sua adequação como alternativa para o controle de qualidade tanto da matéria-prima como produto acabado de *M. ilicifolia*. A otimização da concentração de cloreto de alumínio para esta metodologia foi realizada por PETRY e colaboradores (1998).

A elaboração de formas farmacêuticas contendo extratos vegetais, geralmente, envolve problemas tecnológicos maiores que os encontrados com substâncias ativas isoladas. Isso está relacionado com as características dos próprios extratos, principalmente, devido à alta dosagem de uso e complexidade de constituição. Outros fatores inerentes ao tipo de extrato empregado, como higroscopicidade, propriedades materiais e reológicas constituem barreiras a serem vencidas no seu emprego como matérias-primas num ciclo tecnológico (CRIPPA, 1978).

Os estudos realizados neste laboratório com produtos secos nebulizados, partindo de extratos aquosos das folhas de *M. ilicifolia*, indicam a existência de problemas que poderão interferir na tecnologia de obtenção de comprimidos que os contém em alta concentração (CARVALHO, 1997; MARTINS, 1998).

A literatura registra poucos trabalhos de compressão de extratos vegetais, entre os quais destacam-se os de CRIPPA (1978) a partir de extrato seco de cáscara; de VENNAT e colaboradores (1993) que avaliaram a viabilidade de produção de comprimidos, por compressão direta, com alta dosagem de extrato seco de *Hamamelis virginiana* e a influência de diferentes tipos de amido nas características finais dos comprimidos; GONZÁLEZ ORTEGA e SCHMIDT (1995) estudaram a viabilidade da produção de comprimidos por compressão direta de extratos secos nebulizados de *Passiflora incarnata* L.; PETROVICK e colaboradores (1995) verificaram as características de compressão do extrato seco de *Achyrocline satureioides*; RENOUX e colaboradores (1996) realizaram otimização de uma pré-formulação contendo 50 % de extrato seco vegetal como componente ativo, verificando que a formulação sofreu problemas durante o processamento, principalmente devido às deficientes características reológicas da mistura de pós e LINDEN (1998), que realizou avaliação das propriedades de compactação e

otimização de uma formulação para compressão direta de extrato seco nebulizado de *Passiflora edulis*.

2.2 FORMA FARMACÊUTICA SÓLIDA – COMPRIMIDO

As formas farmacêuticas sólidas, devido sua conveniência e comodidade ao paciente, constituem as formulações mais largamente prescritas em nível mundial. Dentre elas destacam-se os comprimidos, que desde sua introdução, na metade do século XIX, têm sido a forma mais utilizada, representando cerca de 40 a 70 % de todas as formulações existentes no mercado (VOIGT, 1993; VILA JATO, 1997).

Os comprimidos são formas farmacêuticas sólidas obtidas por compressão de complexos farmacêuticos constituídos por granulados ou misturas pulverulentas contendo uma ou mais substâncias ativas adicionadas de adjuvantes. A importância dessa forma farmacêutica é justificada por suas vantagens, principalmente, alta densidade, facilidade de administração, reduzida sensação organoléptica, exatidão de dosagem, estabilidade e alto rendimento produtivo (VOIGT, 1993; LE HIR, 1995; VILA JATO, 1997).

Os comprimidos são obtidos pela aplicação de uma pressão externa forçando com que as partículas se reorganizem e deformem-se até se tornar uma massa coesa. A aplicação de uma pressão no complexo farmacêutico resulta na transmissão da força no interior da massa, através de pontos de contato interparticulares, culminando com um estado de saturação de resistência estrutural e alteração volumétrica ou deformação. A deformação, dependendo das características do material, da força aplicada e do tempo de sua manutenção, pode ser classificada como elástica, quando a alteração volumétrica causada pela saturação estrutural volta à situação normal após a retirada da pressão; plástica, quando não há recuperação volumétrica total; ou de ruptura, quando a alteração provoca fraturas estruturais (WRAY, 1992; CARSTENSEN *et al.*, 1993).

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, tamanho, forma, textura de superfície e tipo de deformação das partículas que compõe a massa a ser comprimida (NYSTRÖM *et al.*, 1993). As propriedades físicas do material

influenciam, principalmente, o empacotamento e coesão, fatores primordiais, para a consolidação da massa (WRAY, 1992; VOIGT, 1993).

Até o final dos anos 50, a maioria dos comprimidos eram fabricados a partir de granulados, cujo propósito básico era produzir misturas de substâncias ativas e adjuvantes com fluxo livre e compressível. Basicamente, as metodologias de granulação não se alteraram nesse século. A granulação por via úmida tem aplicação limitada, face à termoinstabilidade de diversas substâncias ativas. Por outro lado, a granulação por via seca, embora contornando a etapa de secagem, envolve problemas tecnológicos relacionados com a estabilidade estrutural dos complexos farmacêuticos e com a eficácia dos adjuvantes (LE HIR, 1995). No entanto, com o avanço tecnológico surgiram novos adjuvantes, principalmente com propriedades multifuncionais, permitindo que os comprimidos fossem produzidos por um procedimento muito mais simples, chamado compressão direta (MORETON, 1996).

A técnica de compressão direta consiste na compactação de fármacos pulveriformes ou misturas destes com adjuvantes, dispensando as etapas de granulação. Três tipos de ligação estão, normalmente, envolvidos nesta técnica, forças intermoleculares, pontes sólidas e entrelaçamentos mecânicos, sendo todos dependentes da textura da superfície e forma das partículas (ADOLFSSON e NYSTRÖM, 1996).

Porém, a compressão direta apresenta alguns problemas devido às características do complexo farmacêutico pulverulento, tais como, escassa capacidade de fluxo, possibilidade de aderência às ferramentas de compressão e baixa coesão, ligada à sua reduzida área superficial que diminui, consideravelmente, os pontos de contato no momento da compressão. Esses problemas podem ser contornados pela seleção da forma de partícula e de faixa granulométrica adequadas das substâncias (tamanho e amplitude de distribuição), através de dispositivos mecânicos (elevada força de compressão e acessórios que facilitem o enchimento das matrizes) e, também, mais comumente utilizado, mediante o emprego de adjuvantes de maior eficiência (VOIGT, 1993; VILA JATO, 1997).

Sua grande vantagem é a economia, principalmente em termos de tempo e trabalho, devido à redução do número de etapas de processamento, exigindo menores fatores de validação e baixo consumo de pó (VOIGT, 1993, LE HIR, 1995). Outro grande destaque desta técnica é a otimização do tempo de desintegração dos comprimidos, no qual as partículas do fármaco são liberadas e disponibilizadas para dissolução diretamente da matriz de comprimido (SHANGRAW, 1989).

Relativamente poucos fármacos podem ser comprimidos diretamente. Essa propriedade depende das características físicas do material, destacando-se seu sistema de cristalização, o qual condiciona a capacidade de deformação plástica e coesão particular (VILA JATO, 1997).

Dessa forma, o desenvolvimento de um medicamento sólido constitui uma tarefa bastante complexa, pois as propriedades inerentes das matérias-primas, bem como a natureza específica de algumas operações realizadas durante o seu fabrico influem diretamente nas características do produto final, exigindo um estudo aprofundado e sistematizado dos vários parâmetros envolvidos na produção dessa forma farmacêutica (MOREIRA, 1998).

Um dos mais importantes aspectos do desenvolvimento e produção dos comprimidos tem sido a seleção apropriada dos adjuvantes empregados na formulação. Determinadas propriedades físico-químicas, incluindo densidades, tamanho, forma, volume e distribuição das partículas, além das propriedades mecânicas, entre elas, compressibilidade e compactabilidade ou coesividade, ditam o comportamento da formulação durante a compressão e a forma como o sistema liberará o fármaco (ÇELIK, 1996; MORETTO, 1999).

Todas as formas farmacêuticas devem assegurar eficácia e segurança medicamentosa ao paciente, tornando imprescindível a elevada qualidade de todas as matérias-primas empregadas na fabricação do medicamento. A larga escala de produção bem como o grande número de fabricantes de adjuvantes farmacêuticos podem originar matérias-primas com propriedades diferentes, onde variações nos adjuvantes podem ocorrer entre os fornecedores de um mesmo material, em lotes de um mesmo fornecedor e dentro de um mesmo lote, havendo assim, necessidade

da caracterização dos mesmos o máximo quanto possível (STANIFORTH *et al.*, 1993; ARMSTRONG, 1997).

Tradicionalmente, os adjuvantes têm sido definidos como substâncias inertes. Contudo, estudos realizados principalmente em relação à liberação do fármaco, demonstram que esta definição é inadequada. Atualmente o *IPEC - International Pharmaceutical Excipients Council* considera que adjuvantes são todos os componentes da formulação, exceto a substância ativa, apropriadamente avaliados quanto à segurança, que auxiliam na fabricação de formas farmacêuticas, influenciando a estabilidade, biodisponibilidade, aceitabilidade do paciente ou qualquer atributo de segurança global e a eficácia da forma farmacêutica durante estocagem e uso (ANDRÉS *et al.*, 1995; MORETON, 1996; SHAH *et al.*, 1996).

Objetivando facilitar a produção dos comprimidos, várias pesquisas têm sido realizadas no sentido de obtenção de novos adjuvantes, seja através de modificações físicas (distribuição granulométrica, densidade, área de superfície, umidade residual), ou pela combinação ou co-processamento entre adjuvantes já existentes (MORETON, 1996). Esses esforços têm feito surgir vários novos adjuvantes no mercado, alguns com múltiplas funções, como os que combinam celulose e lactose, aglomerados de celulose microcristalina, combinação de lactose, polivinilpirrolidona 30 e polivinilpirrolidona cruzada, e os que atuam como superdesintegrantes como a carboximetilcelulose cruzada e o glicolato de amido sódico, entre outros (SCHMIDT e RUBENS DÖRFER, 1994; BOLHUIS e ZUURMAN, 1995; ANTONY e SANGHAVI, 1997).

Entre os componentes de uma formulação para obtenção de formas farmacêuticas sólidas compactas destacam-se os materiais de carga, aglutinantes, lubrificantes e desintegrantes. No entanto, atualmente, a tendência é a utilização de adjuvantes multifuncionais, ou seja, aqueles produtos que, além de atuarem como material de carga, exercem outras funções, tais como aglutinante e ou desintegrante (SHANGRAW, 1989; VOIGT, 1993; VILA JATO, 1997).

Entre os adjuvantes multifuncionais mais utilizados destacam-se a lactose e a celulose microcristalina, principalmente, porque além de atuarem como agentes de carga e diluentes possuem, também propriedades aglutinantes.

Quimicamente, a lactose é formada por uma unidade de galactose e uma de glicose, existindo duas formas isoméricas α - e β - lactose, sendo que a β - lactose é encontrada apenas na forma anidra e a α - lactose ocorre tanto na forma monoidratada como anidra. Decorrente de várias tecnologias originam-se diferentes produtos, tais como lactose cristalina α , β ou mista, lactose amorfa e lactose seca por aspersão (*spray-dried*) (WANDE e WELLER, 1994; MBALI-PEMBA e CHULIA, 1995).

As diferentes lactoses, disponíveis comercialmente, apresentam distintas propriedades de compressão, mas em geral, são solúveis em água, possuem baixa capacidade de sorção de umidade e boas características de compressão, por outro lado, como desvantagem, possuem custo elevado e más características de fluxo, as quais podem ser resolvidas através de técnicas de processamento (VAN KAMP *et al.*, 1988; VILA JATO, 1997).

A α - lactose monoidratada é comumente utilizada como material de carga nas preparações de comprimidos com granulação prévia por via úmida. Frações granulométricas desse tipo de lactose, de maior dimensão, apesar de terem boas propriedades de fluxo, exibem pobre capacidade de aglutinação e, por isso, para a compressão direta são utilizadas frações mais finas. A α - lactose anidra é produzida por desidratação térmica de frações cristalinas de α - lactose monoidratada, resultando num produto com significativo aumento da capacidade aglutinante, mas mantendo as propriedades de fluxo do material original. Lactose *spray-dried*, produzida em torre de secagem por aspersão a partir de uma solução de cristais de lactose, constitui um produto que contém cristais de α - lactose monoidratada e lactose amorfa, reunindo assim boas qualidades aglutinante e de fluidez (SHANGRAW, 1989; BOLHUIS e ZUURMAN, 1995).

Apesar da lactose *spray-dried* ser, dentre os demais tipos de lactose, a que possui melhor fluxo e compressibilidade, apresenta limitações de emprego condicionadas ao fato de que sua compressibilidade é dependente da sua concentração, sendo eficaz quando constitui o adjuvante majoritário da formulação (em torno de 80 %). Além disso, quando submetida a ambientes de temperatura e umidade elevada ocorre rearranjo da sua porção amorfa em cristalina, ocasionando

perda da compressibilidade e diminuição da resistência mecânica do comprimido. Isso pode ser devido ao mecanismo de compactação da lactose cristalina ser por fragmentação e da amorfa ser por deformação plástica (SHANGRAW, 1989; LERK, 1993).

A celulose microcristalina tem sido usada pela indústria farmacêutica desde 1960, é composta principalmente de α -celulose, sendo obtida de polpa de madeira através de hidrólise ácida e tratamento mecânico com subsequente secagem em torre de aspersão (BLASCHEK, 1990; VOIGT, 1993; LANDÍN *et al.*, 1993).

Suas propriedades tornam possíveis múltiplas funções na fabricação de comprimidos. É o melhor aglutinante seco para compressão direta, permitindo a obtenção de comprimidos resistentes à ruptura e à abrasão, sendo muito utilizada, como material de enchimento. Apresenta, também, propriedade desintegrante apesar desse efeito não ser muito consistente e altamente dependente da formulação. Sua compactabilidade ainda não é completamente entendida, mas pode simplesmente resultar da interação de suas propriedades de alta plasticidade, viscoelasticidade, baixa fragilidade e interposição particular. Porém, possui alguns problemas, como pobre capacidade de fluxo e sensibilidade à umidade. Esses inconvenientes podem ser contornados através de uma formulação adequada (DOELKER, 1993, WILLIAMS III *et al.*, 1997).

Uma outra característica importante da celulose microcristalina é de possuir baixa densidade bruta, alto potencial de diluição e larga distribuição granulométrica favorecendo o empacotamento particular (SHANGRAW, 1990). As boas características desse adjuvante estimularam estudos no sentido de utilizá-la, preferencialmente, em formulações contendo baixa dosagem de substância ativa, como adjuvante multifuncional reunindo características de material de carga, aglutinante e desagregante. Foi observado, porém, que em concentrações acima de 80 %, pode causar redução da velocidade de dissolução, principalmente quando o fármaco tem baixa solubilidade (KOCH, 1990; VOGEL, 1992).

Outros estudos comparando vários tipos de celulose microcristalina demonstram que todas apresentam índice de fratura baixo ou não significativo, sendo que seus comprimidos, quando estocados em ambiente de elevada umidade,

mostram diminuição de dureza (DOELKER *et al.*, 1995; WILLIAMS III *et al.*, 1997). Suas propriedades mecânicas parecem não estar relacionadas com o grau de polimerização, mas foi observada relação entre o grau de cristalinidade e a plasticidade das celulosas microcristalinas produzidas de fontes diferentes (DOELKER, 1993; DOELKER *et al.*, 1995; KUMAR e KOTHARI, 1999).

Agentes antifricção são utilizados para evitar problemas relacionados ao atrito. De acordo com a função que exercem são classificados em deslizantes, que facilitam o fluxo ao diminuir a fricção interparticular; antiaderentes, que reduzem a aderência do comprimido aos punções e matriz; e lubrificantes, que diminuem a fricção entre as partículas durante a compressão, assegurando uma melhor transmissão da força de compressão na massa pulveréa e conferindo ao comprimido brilho e acabamento satisfatórios. Normalmente, os adjuvantes dessa classe apresentam ambas as propriedades, porém com intensidades diferentes (VOIGT, 1993; VILA JATO, 1997).

Um agente antifricção eficaz age pela redução do atrito na interface entre o comprimido e a parede da matriz, diminuindo o coeficiente de fricção e, portanto a força friccional a uma determinada carga, proporcionando redução do trabalho necessário tanto para compactar o pó como para ejeção do comprimido. O estearato de magnésio é, nessa classe tecnológica, um dos adjuvantes mais eficazes e utilizados na tecnologia da compressão, pois reúne todas as propriedades de um excelente agente antifricção (STANIFORTH *et al.*, 1993; ÇELIK, 1996).

O estearato de magnésio existe em duas formas pseudo-polimorfas, a forma acicular triidratada e lamelar diidratada, sendo que esta última possui maior atividade lubrificante (STANIFORTH *et al.*, 1993).

Muitos parâmetros, tais como, estrutura dos cristais, tamanho de partícula, área de superfície específica e umidade, afetam a eficiência do estearato de magnésio (DANISH e PARROT, 1971, ROBLOT *et al.*, 1983). No entanto, nenhuma correlação foi encontrada entre um parâmetro específico e a capacidade de lubrificação, apesar de que esta é favorecida pelo menor tamanho particular e maior superfície específica (GARCIA MARQUEZ *et al.*, 1992.). Muitos trabalhos têm sido realizados com esse adjuvante, desde a determinação dos efeitos da sua

concentração e tamanho de partícula na formulação, até o desenvolvimento de métodos para avaliar a eficiência de lubrificação (ROBLOT *et al.*, 1983, LEINONEN *et al.*, 1992; DELACOURT *et al.*, 1993, 1995).

O estearato de magnésio, devido à sua natureza hidrofóbica, apresenta como desvantagem formação de filmes hidrofóbicos ao redor das partículas, efeito pronunciado em misturas de tempo prolongado, favorecendo o aumento do tempo de desintegração e redução da eficiência de dissolução dos comprimidos formados (STANIFORTH *et al.*, 1993; VILA JATO, 1997).

O dióxido de silício coloidal devido à sua alta superfície específica é um adjuvante muito utilizado como deslizante. Atua por interposição entre as partículas formando uma camada protetora que diminui a fricção interparticular e tendência a coesão, além disso, ao introduzir-se entre as rugosidades dos grânulos torna sua forma mais regular favorecendo o enchimento homogêneo da matriz. Apresenta, também, boa capacidade de adsorção de água (VOIGT, 1993; WANDE e WELLER, 1994).

Desintegrantes, outro grupo de adjuvantes, são utilizados com a finalidade de provocar a rápida desagregação do comprimido, incremento da área superficial dos fragmentos e, assim, conseguir rápida liberação da substância ativa. Alguns estudos sugerem que o processo de desintegração consiste na ruptura das ligações formadas durante a compressão, como forças de Van der Waals, ligações capilares, pontes de hidrogênio, ligações de fusão, entre outras. Esse processo envolve fundamentalmente o grau de solubilidade do fármaco, a força de compressão aplicada, a porosidade do comprimido, a influência de outros adjuvantes utilizados na formulação e especialmente a proporção de desintegrante utilizado (SHARGEL e YU, 1993; VILA JATO, 1997, MORETTO, 1999).

Os principais mecanismos de atuação dos adjuvantes são: o intumescimento pelo contato com fluidos aquosos, favorecendo a separação das partículas que constituem o comprimido; a dissolução em água, com formação nos comprimidos de pequenos canais capilares que facilitam a penetração de água e favorecem a sua ruptura; e, no caso de comprimidos efervescentes, a reação química com a água e

liberação de gás, geralmente o dióxido de carbono (BOLHUIS *et al.*, 1982; SALLAN *et al.*, 1998).

A desintegração é o primeiro passo para cedência do fármaco, assim, vários estudos têm sido realizados no sentido de avaliar a influência de adjuvantes, bem como das condições de estocagem sobre o perfil de dissolução do fármaco (PETROVICK *et al.*, 1991; SHARGEL e YU, 1993; CUNHA *et al.*, 1998).

Atualmente existe um grande número de desintegrantes, intitulados superdesintegrantes, os quais com pequenas quantidades na formulação melhoram acentuadamente o tempo de desintegração dos comprimidos. A comparação da eficiência entre os diversos produtos existentes no mercado tem sido o objetivo de inúmeros trabalhos. Dentre os superdesintegrantes mais utilizados destacam-se a croscarmelose sódica e o glicolato de amido sódico, constituídos por derivados de celulose e amido, respectivamente (GORDON *et al.*, 1990; FERRERO *et al.*, 1997; SALLAN *et al.*, 1998).

Trabalhos realizados com a croscarmelose sódica demonstram que essa intumescer em contato com a água, aproximadamente, aumentando de quatro a oito vezes o seu volume original, apresentando grande poder de desintegração e efeitos positivos na biodisponibilidade de vários fármacos, além do que, exerce pouca influência nas demais características tecnológicas dos comprimidos, como dureza e friabilidade (GORDON *et al.*, 1990; SINGH, 1992; FERRERO *et al.*, 1997). LIMA NETO (1996), estudando as características de intumescimento de alguns adjuvantes, concluiu que a croscarmelose sódica é capaz de, inclusive, influir positivamente no poder de intumescimento de outros adjuvantes, como a celulose microcristalina.

Outro superdesintegrante muito utilizado é o glicolato de amido sódico, que possui poder de intumescimento muito maior do que a croscarmelose sódica, chegando a aumentar quase trezentas vezes o seu volume, assim, em pequenas quantidades na formulação, exerce um alto poder de desintegração, além de ser menos sensível aos efeitos negativos dos lubrificantes hidrofóbicos (WANDE e WELLER, 1994).

Quando os desintegrantes são fortemente intumescíveis, como os adjuvantes descritos acima, o intumescimento é um fator importante no fenômeno de desintegração. No entanto, na presença de lubrificantes hidrofóbicos, onde a penetração de água pelos poros dos comprimidos é inibida, a absorção de água passa a ocorrer primariamente pelas partículas dos desintegrantes que estão situadas na superfície dos comprimidos, desencadeando um processo que culminará com o desmonte do comprimido (BOLHUIS *et al.*, 1982).

Assim sendo, no planejamento de formulações farmacêuticas, a seleção apropriada dos adjuvantes empregados é aspecto crucial. O desenvolvimento deve ser feito de maneira científica, através de estudos de pré-formulação, os quais facilitam a escolha dos adjuvantes que favorecem tecnologicamente a elaboração de um produto com a qualidade desejada (STAMM, 1989).

Os estudos de desenvolvimento e otimização de formulações realizados através de desenhos ou planejamentos estatísticos com variação de apenas um fator geram desperdício de tempo e material, além de favorecer os riscos de conclusões equivocadas, principalmente nos casos em que as variáveis avaliadas apresentam interações (DAVIES, 1993).

Nesse sentido, experimentos fatoriais constituem modelos muito eficientes, pois permitem variar, de modo constante e planejado, os fatores estudados fornecendo o máximo de informações com o menor número possível de experimentos. Permitem inferir, ainda, estimativas dos efeitos dos fatores isolados e de suas interações (ARMSTRONG e JAMES, 1990; DAVIES, 1993). Esses modelos têm sido muito utilizados no desenvolvimento de formulações, tanto na seleção apropriada dos adjuvantes e concentrações dos mesmos, como na avaliação da influência de outros fatores relacionados com a qualidade final da formulação (GUTERRES, 1990; BOS *et al.*, 1991).

Uma maior revisão sobre metodologias estatísticas aplicáveis no planejamento e otimização de formas farmacêuticas pode ser encontrada no trabalho desenvolvido por LINDEN (1998).

3.1 MATERIAIS

3.1.1 Matérias-primas

Produto seco nebulizado (PSN) de *Maytenus ilicifolia* com 20 % de dióxido de silício coloidal (Aerosil 200[®]) produzido de acordo com metodologia proposta por CARVALHO (1997).

Adjuvantes farmacêuticos: dióxido de silício coloidal (Aerosil 200[®]) (Degussa/São Paulo), estearato de magnésio e lactose doados pela Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde/Secretaria de Saúde do Estado de Rio Grande do Sul (FEPPS/SS/RS)¹; croscarmelose sódica, glicolato de amido sódico e celulose microcristalina cedidos pela Blanver Farmoquímica Ltda.¹

Os adjuvantes foram utilizados sem tratamento prévio, com exceção da lactose que foi submetida à tamisação em tamis com abertura de malha de 0,5 mm.

3.1.2 Reagentes, soluções, substâncias-referências e outras matérias-primas

Todos os reagentes listados, exceto os diferentemente explicitados, possuíam grau de qualidade pró-análise (p.a):

acetato de etila (Merck);
ácido acético glacial (Merck);
ácido clorídrico concentrado (Merck);
ácido fórmico (Merck);
ácido fosfomolibdício (Merck);
ácido fosfórico (Merck);
ácido sulfúrico (Merck);
álcool etílico (Merck);
álcool *n*-butílico (Carlos Erba);
carbonato de potássio anidro (Merck);
carbonato de sódio anidro (Merck);
caseína (Sigma, lote 350822);

¹ Agradecimentos a FEPPS/SS/RS e Blanver Farmoquímica Ltda. pela doação dos adjuvantes farmacêuticos utilizados nesse trabalho.

(+)-catequina (Sigma, lote 104H0889);
cloreto de amônio (Merck);
cloreto estanoso SR (F. Bras. IV);
cromatoplaças de gel de sílica GF₂₅₄ (Whatman, art.4420-222);
(-)-epicatequina (Sigma, lote 45H2643);
fenolftaleína SI (F. Bras. IV);
ferrocianeto de potássio SR (F. Bras. IV);
fosfato de sódio dibásico (Merck);
hidróxido de amônio (Merck);
hidróxido de sódio 1 M (F. Bras. IV);
iodeto de potássio 1 M (F. Bras. IV);
molibdato de amônio SR (F. Bras. IV);
piragalol (Merck);
solução azul de metileno SR (F. Bras. IV);
solução de iodeto de potássio 10 % (m/V) (F. Bras. IV);
solução padrão de chumbo (F. Bras. IV);
solução tampão pH 4 (Nuclear);
solução tampão pH 7 (Nuclear);
solução de vanilina clorídrica (WAGNER *et al.*, 1984);
sulfato ferroso de amônio 0,05 M SV (F. Bras. IV);
tartarato cúprico alcalino SR (F. Bras. IV);
tioacetamida SR (F. Bras. IV);
tiocianato de amônio SR (F. Bras. IV);
tungstato de sódio (Baker);
vermelho de metila SI (F. Bras. IV).

3.1.3 Aparelhos e equipamentos

analisador de partículas Coulter série LS com módulo de pequenos volumes Beckman Coulter²;
aparelho de desintegração (F. Bras. IV) acoplado a motor J. ENGELSMANN modelo JEL - 70;

² Agradecimentos a Biolife Comércio e Representações Ltda. por ceder o aparelho e ao Sr. Nicolau R. Silveira pela realização das análises das amostras.

aparelho de dissolução Pharma Test PTW SIII, acoplado a bomba peristáltica de 10 vias Hewlett-Packard 89092A e espectrofotômetro de varredura, dotado de sistema multicélulas, Hewlett-Packard 8452A;

balança analítica Mettler PM 200 com sistema de secagem por infravermelho Mettler CP16;

durômetro Schleuniger modelo 2E;

espectrofotômetro Unicam 8625 UV/VIS;

fluxômetro MQBAL.1 Microquímica;

friabilômetro tipo Roche J. ENGELSMANN;

máquina de comprimir Korsch EKO com punções de 15 mm biplanos e facetados;

metalizador Jeol Jee 4B modelo JVG-IN;

microscópio eletrônico de varredura Jeol modelo JSM 5800;

microscópio óptico Jena;

misturador cúbico Erweka KM5 acoplado a motor multiuso Erweka AR 400;

paquímetro digital Mitutoyo;

potenciômetro Digimed DM pH 2;

torre de secagem por aspersão Büchi Mini Spray-drier 190;

volúmetro de compactação J. ENGELSMANN.

3.2 METODOLOGIA

3.2.1 CARACTERIZAÇÃO DOS ADJUVANTES FARMACÊUTICOS

A caracterização dos adjuvantes farmacêuticos foi realizada de acordo com testes descritos em Farmacopéias. As análises, quando não indicado diferentemente, foram executadas em triplicata.

3.2.1.1 CELULOSE MICROCRISTALINA

3.2.1.1.1 Identificação (USP 23)

Realizada através da centrifugação de uma suspensão aquosa a 10 % (m/V) de celulose microcristalina e observação do sobrenadante.

3.2.1.1.2 Determinação do pH (USP 23)

O pH foi determinado no sobrenadante de suspensão aquosa a 12,5 % (m/V). O potenciômetro foi calibrado com solução tampão pH = $7,0 \pm 1,0$ e solução tampão pH = $4,0 \pm 1,0$.

3.2.1.1.3 Determinação da perda por dessecação (F. Bras. IV)

O teor de umidade foi determinado segundo método gravimétrico em estufa a 105 °C utilizando-se cerca de 500 mg da amostra.

3.2.1.1.4 Determinação de cinzas sulfatadas (USP 23)

O ensaio de cinzas sulfatadas foi realizado em mufla a 800 °C, considerando-se o limite máximo permitido de 0,05 %.

3.2.1.1.5 Determinação de metais pesados (F. Bras. IV)

A determinação de metais pesados foi realizada pela observação visual da reação colorimétrica da solução amostra com tioacetamida, comparando-se a turbidez desta solução com a obtida na solução padrão de chumbo. As soluções amostra e padrão de chumbo foram preparadas na concentração de 0,001 % (m/V), limite máximo de chumbo permitido.

3.2.1.1.6 Determinação das densidades bruta e de compactação (VOIGT, 1993; GUYOT *et al.*, 1995)

Foram pesados cerca de 10 g de celulose microcristalina e transferidos, cuidadosamente, para proveta de 50 ml para determinação do volume bruto, através da medida do volume ocupado pelo pó. A seguir, em volúmetro de compactação (figura 1), o pó contido na proveta foi submetido a 10, 500 e 1250 quedas. O ensaio foi continuado em seqüências de 1250 quedas até que a diferença entre duas leituras subseqüentes fosse inferior ou igual a 1 ml, sendo este considerado como volume de compactação.

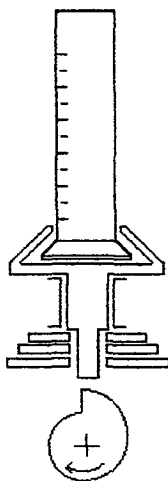


Figura 4: Volúmetro de compactação

3.2.1.1.7 Determinação do fator de Hausner (PECK *et al.*, 1989)

O fator de Hausner (FH) foi calculado através do quociente entre as densidades de compactação e bruta, conforme a equação 1:

$$FH = \frac{dc}{db} \quad \text{Equação 1}$$

onde: dc = densidade de compactação (g/ml) e db = densidade bruta (g/ml).

3.2.1.1.8 Determinação do índice de compressibilidade (PECK *et al.*, 1989)

O índice de compressibilidade (IC) foi determinado segundo a equação 2:

$$IC = \frac{dc - db}{dc} \cdot 100 \quad \text{Equação 2}$$

onde: IC = índice de compressibilidade (%), dc = densidade de compactação (g/ml), db = densidade bruta (g/ml).

3.2.1.1.9 Determinação da compactabilidade (GUYOT *et al.*, 1995)

A compactabilidade foi calculada pela diferença entre os volumes após 10 e 500 quedas em volúmetro de compactação, conforme a equação 3. Os resultados foram normalizados para massa de 100 g.

$$C = V_{10} - V_{500} \quad \text{Equação 3}$$

onde: V_{10} = volume após 10 compactações (ml), V_{500} = volume após 500 compactações (ml).

3.2.1.1.10 Análise granulométrica

A análise granulométrica foi efetuada sem repetição de amostra.

Em microscópio óptico foi realizada através da medida do diâmetro de Ferret de, no mínimo, 500 partículas, em ocular de aumento 10 vezes provida de nônio. O nônio foi graduado através de uma lâmina colocada sob a objetiva dotada de escala de 1 mm com 100 divisões.

A amostra foi preparada em lâmina por dispersão em vaselina líquida e a medição foi realizada em objetiva com aumento de 10 vezes, determinando-se os parâmetros de distribuição das partículas através de método gráfico (LANTZ, 1989).

Em sistema de difração a laser foi realizada utilizando-se álcool etílico como meio de dispersão do pó.

3.2.1.1.11 Determinação do ângulo de repouso

Foi determinado utilizando-se aparelho segundo PARTHIRANA e GUPTA (1976) modificado por GUTERRES (1990) (Figura 5). O mesmo consiste de um cilindro móvel ajustado a uma base fixa, acoplado a um motor que, quando acionado, separa o cilindro da base pela ascensão do mesmo. Papel milimetrado foi utilizado para registro da sombra projetada pela incidência de uma fonte luminosa, sobre o cone do pó formado após elevação do cilindro contendo a amostra. Foram realizadas dez determinações utilizando-se 10 ml da amostra. As medições foram feitas diretamente no registro das sombras projetadas, utilizando-se transferidor, segundo a equação 4:

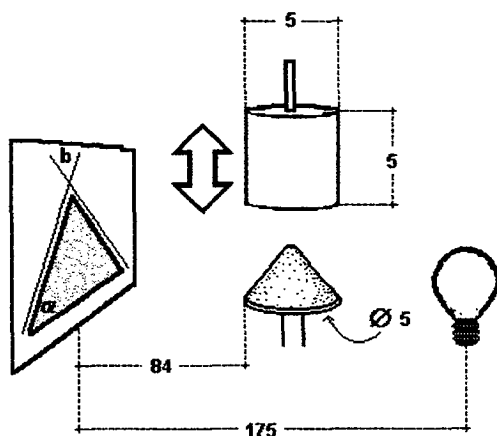


Figura 5: Aparelho para determinação do ângulo de repouso (dimensões em centímetros)

$$K = \frac{180 - b}{2}$$

Equação 4

onde: α = ângulo de repouso ($^{\circ}$) e b = ângulo do ápice do triângulo ($^{\circ}$).

3.2.1.1.12 Microscopia eletrônica

A forma das partículas foi analisada através de microscópio eletrônico de varredura. As amostras foram preparadas em suporte de metal com auxílio de fita dupla face e metalizadas³ com um filme de ouro. As fotomicrografias foram obtidas com aumento de 110 e 450 vezes.

3.2.1.2 DIÓXIDO DE SILÍCIO COLOIDAL

3.2.1.2.1 Determinação do pH (USP 23)

Realizada em dispersão aquosa a 4 % (m/V).

3.2.1.2.2 Determinação da perda por dessecação (F. Bras. IV)

O teor de umidade foi realizado utilizando-se cerca de 500 mg da amostra de acordo com metodologia descrita em 3.2.1.1.3 (p. 37).

3.2.1.2.3 Determinação de cinzas (USP 23)

Realizada em mufla a $1000\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ considerando-se o limite máximo de perda permitido de 2 %.

3.2.1.2.4 Determinação das densidades bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade

Esses parâmetros foram determinados utilizando-se cerca de 4 g da amostra de acordo com técnica descrita nos itens 3.2.1.1.6 (p. 38), 3.2.1.1.7 (p. 38), 3.2.1.1.8 (p. 39) e 3.2.1.1.9 (p. 39), respectivamente.

3.2.1.2.5 Análise granulométrica

A análise granulométrica foi efetuada de acordo com métodos descritos no item 3.2.1.1.10 (p. 39), em microscópio óptico, o pó foi analisado a seco e em aumento de 40 vezes.

³ Agradecimento ao Prof. Dr. Telmo Roberto Strohaecker e a técnica Susi Mari Pereira Marques (Laboratório de Metalurgia e Física-UFRGS) pela metalização das amostras.

3.2.1.2.6 Determinação do ângulo de repouso

Determinado conforme descrito no item 3.2.1.1.11 (p. 40).

3.2.1.2.7 Microscopia eletrônica

Realizada de acordo com o item 3.2.1.1.12 (p. 41). A fotomicrografia foi obtida em aumento de 2010 vezes.

3.2.1.3 CROSCARMELOSE SÓDICA

3.2.1.3.1 Identificação (USP 23)

A identificação foi realizada pela reação da croscarmelose sódica com solução de azul de metileno (SR), a qual deve formar uma massa fibrosa de coloração azul.

3.2.1.3.2 Determinação do pH (USP 23)

O pH foi determinado em dispersão aquosa a 1 % (m/V).

3.2.1.3.3 Determinação da perda por dessecação (F. Bras. IV)

Realizada segundo metodologia descrita no item 3.2.1.1.3 (p. 37).

3.2.1.3.4 Determinação do volume de sedimentação (USP 23)

Foi medido colocando-se 1,5 g de croscarmelose sódica em proveta de 100 ml, completando-se o volume com água destilada e agitando-se vigorosamente. Após 4 horas, em repouso, observou-se o volume da massa sedimentada.

3.2.1.3.5 Determinação de metais pesados (F. Bras. IV)

Realizada de acordo com o item 3.2.1.1.5 (p. 37).

3.2.1.3.6 Determinação das densidades bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade

Realizadas de acordo com técnica descrita nos itens 3.2.1.1.6 (p. 38), 3.2.1.1.7 (p. 38), 3.2.1.1.8 (p. 39) e 3.2.1.1.9 (p. 39), respectivamente.

3.2.1.3.7 Análise granulométrica

Realizada como descrito no item 3.2.1.1.10 (p. 39), em microscópio óptico. A leitura foi efetuada com o pó a seco sobre lâmina.

3.2.1.3.8 Determinação do ângulo de repouso

Realizado como descrito no item 3.2.1.1.11 (p. 40).

3.2.1.3.9 Microscopia eletrônica

Efetuada de acordo com o item 3.2.1.1.12 (p. 41).

3.2.1.4 LACTOSE

3.2.1.4.1 Identificação (USP 23)

O teste de identificação consiste na reação da lactose com NaOH 1 M e tartarato cúprico (SR), com formação de um precipitado vermelho.

3.2.1.4.2 Determinação da cor e limpidez (USP 23)

Realizada pela observação visual da coloração e limpidez de uma solução aquosa a 30 % (m/V) de lactose.

3.2.1.4.3 Determinação do pH (USP 23)

O valor do pH foi medido em solução aquosa a 10 % (m/V).

3.2.1.4.4 Determinação da perda por dessecação (USP 23)

Determinada de acordo com o item 3.2.1.1.3 (p. 37).

3.2.1.4.5 Determinação de cinzas sulfatadas (F. Bras. IV)

Realizado de acordo com o item 3.2.1.1.4 (p. 37), considerando-se o limite máximo permitido de 0,1 %.

3.2.1.4.6 Determinação do resíduo solúvel em álcool (USP 23)

Foi efetuada adicionando-se 10 g de lactose a 40 ml de etanol, misturando-se por 10 minutos. Após filtração foram evaporados 10 ml do filtrado, até secura, determinando-se o resíduo após 10 minutos de secagem em estufa a 100 °C.

3.2.1.4.7 Determinação da acidez e alcalinidade (USP 23)

Foram dissolvidos, por aquecimento, 30,0 g de lactose em 100 ml de água livre de CO₂. Titulou-se a solução com NaOH 0,1 M, utilizando-se dez gotas de fenolftaleína (SI).

3.2.1.4.8 Determinação de metais pesados (F. Bras. IV)

Foram determinados de acordo com o item 3.2.1.1.5 (p. 37), considerando-se o limite máximo de chumbo permitido de 0,0005 % (m/V).

3.2.1.4.9 Determinação das densidades bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade

Parâmetros determinados de acordo com técnica descrita nos itens 3.2.1.1.6 (p. 38), 3.2.1.1.7 (p. 38), 3.2.1.1.8 (p. 39) e 3.2.1.1.9 (p. 39), respectivamente.

3.2.1.4.10 Análise granulométrica

Executada de acordo com o item 3.2.1.1.10 (p. 39).

3.2.1.4.11 Determinação do ângulo de repouso

Realizado de acordo com o item 3.2.1.1.11 (p. 40).

3.2.1.4.12 Microscopia eletrônica

Efetuada como descrito no item 3.2.1.1.12 (p. 41).

3.2.1.5 GLICOLATO DE AMIDO SÓDICO

3.2.1.5.1 Identificação (USP 23)

Verificada pelo desenvolvimento de coloração azul, como resultado da reação de solução de glicolato de amido sódico, levemente acidificada com HCl, com KI.

3.2.1.5.2 Determinação do pH (USP 23)

Determinado em dispersão aquosa a 3 % (m/V).

3.2.1.5.3 Determinação da perda por dessecação (USP 23)

De acordo como descrito no item 3.2.1.1.3 (p. 37).

3.2.1.5.4 Determinação de metais pesados (F. Bras. IV)

De acordo como no item 3.2.1.1.5 (p. 37), considerando-se o limite máximo de chumbo permitido de 0,002 % (m/V).

3.2.1.5.5 Determinação das densidades bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade

Realizadas de acordo com técnica descrita nos itens 3.2.1.1.6 (p. 38), 3.2.1.1.7 (p. 38), 3.2.1.1.8 (p. 39) e 3.2.1.1.9 (p. 39), respectivamente.

3.2.1.5.6 Análise granulométrica

Realizada de acordo com item 3.2.1.1.10 (p. 39), em microscópio óptico. O pó foi analisado a seco.

3.2.1.5.7 Determinação do ângulo de repouso

Realizado de acordo com o item 3.2.1.1.11 (p. 40).

3.2.1.5.8 Microscopia eletrônica

Efetuada como descrito no item 3.2.1.1.12 (p. 41), utilizando-se aumentos de 110 e 1600 vezes.

3.2.1.6 ESTEARATO DE MAGNÉSIO

3.2.1.6.1 Identificação (F. Bras. III)

Realizada pela precipitação do magnésio com fosfato de sódio (SR).

3.2.1.6.2 Determinação do pH (BP, 1980)

Realizada em dispersão aquosa a 5 % (m/V).

3.2.1.6.3 Determinação da perda por dessecação (USP 23)

Realizada de acordo com o item 3.2.1.1.3 (p. 37).

3.2.1.6.4 Determinação das densidades bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade

Esses parâmetros foram determinados seguindo técnica descrita nos itens 3.2.1.1.6 (p. 38), 3.2.1.1.7 (p. 38), 3.2.1.1.8 (p. 39) e 3.2.1.1.9 (p. 39), respectivamente.

3.2.1.6.5 Análise granulométrica (LANTZ, 1989)

Executada de acordo com o item 3.2.1.1.10 (p. 39). O pó foi analisado a seco em microscópio óptico.

3.2.1.6.6 Determinação do ângulo de repouso

Realizado de acordo com o item 3.2.1.1.11 (p. 40).

3.2.1.6.7 Microscopia eletrônica

Realizada como descrito no item 3.2.1.1.12 (p. 41), utilizando-se aumentos de 230 e 3000 vezes.

3.2.1.6.8 Doseamento (F. Bras. IV)

Ferveu-se cerca de 1 g de estearato de magnésio em 50 ml de ácido sulfúrico 0,1 M (SV), adicionando água para manter o volume inicial, até que a camada gordurosa se torne límpida. Após resfriamento, filtrou-se lavando cuidadosamente o

filtro até que a última lavagem não fosse ácida ao papel de tornassol. Adicionou-se vermelho de metila (SI) e titulou-se o excesso de ácido sulfúrico com hidróxido de sódio 0,1 M (SV). Cada ml de ácido sulfúrico 0,1 M (SV) corresponde a 2,015 mg de MgO.

3.2.2 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO SECO NEBULIZADO

3.2.2.1 Preparação do produto seco nebulizado (PSN)

O PSN foi produzido seguindo protocolo metodológico desenvolvido por CARVALHO (1997).

3.2.2.2 Avaliação das características macroscópicas (CARVALHO, 1997)

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

3.2.2.3 Análise granulométrica e determinação dos parâmetros granulométricos (LIEBERMAN *et al.*, 1989; DIN 66145, 1990; LANTZ, 1989)

Realizada em microscópio óptico de acordo com técnicas descritas no item 3.2.1.1.10 (p. 39), e em sistema de difração a laser. Em microscópio óptico, a leitura foi feita em objetiva com aumento de 40 vezes, sendo o pó disperso em vaselina líquida sobre lâmina. Os parâmetros diâmetro médio e amplitude de distribuição foram determinados através de método gráfico e aritmético (LANTZ, 1989) e rede de distribuição RRSB. Foram empregadas, nessa avaliação as equações 5 a 8.

$$S = 4\pi r^2$$

Equação 5

$$x_v = \sqrt[3]{\frac{6V}{\pi}}$$

Equação 7

$$V = \frac{4}{3}\pi r^3$$

Equação 6

$$x_s = \sqrt{\frac{S}{\pi}}$$

Equação 8

onde: S = superfície, V = volume, X_v = diâmetro equivalente ao volume, X_s = diâmetro equivalente a uma esfera, r = raio, calculado a partir do diâmetro médio.

3.2.2.4 Determinação da umidade residual (CARVALHO, 1997)

A umidade residual foi determinada por método gravimétrico, utilizando-se balança com sistema de secagem por infravermelho. Cerca de 500 mg do produto seco nebulizado foram colocados em pesa-filtro, previamente tarado, e dessecado nas seguintes condições de secagem: sensibilidade 120 e temperatura de 105 °C. Este ensaio foi realizado em triplicata com intervalo de 10 min entre cada determinação, tempo necessário para o resfriamento da balança.

3.2.2.5 Determinação das densidades bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade

Esses parâmetros foram determinados seguindo técnica descrita nos itens 3.2.1.1.6 (p. 38), 3.2.1.1.7 (p. 38), 3.2.1.1.8 (p. 39) e 3.2.1.1.9 (p. 39), respectivamente.

3.2.2.6 Microscopia eletrônica

A determinação da forma das partículas foi efetuada por microscopia eletrônica de varredura, segundo metodologia descrita no item 3.2.1.1.12 (p. 41). As fotomicrografias foram realizadas em vários aumentos.

3.2.2.7 Análise qualitativa de taninos nos produtos secos nebulizados (FRANCO, 1990)

A análise qualitativa de taninos foi realizada por cromatografia em camada delgada, utilizando-se como sistema de eluição mistura de acetato de etila : ácido fórmico : água (95:5:5 V/V) e, como suporte, cromatoplaças de gel de sílica GF₂₅₄. As amostras do produto seco nebulizado e das substâncias de referência, (+)-catequina e (-)-epicatequina, foram preparadas pela dissolução de, aproximadamente, 25 mg em 10 ml de água destilada. Os cromatogramas foram desenvolvidos de forma ascendente, em cubas saturadas, até a altura de 15 cm. Após secagem à temperatura ambiente procedeu-se a detecção das zonas sob luz

UV em 254 nm e 365 nm e, visualmente, com auxílio do reagente cromogênico, solução de vanilina clorídrica a 1 %, após secagem em estufa a 110 °C por 10 min.

3.2.2.8 Determinação quantitativa da fração tanante nos produtos secos nebulizados (BÖHME e HARTKE, 1976 modificada por MARTINS 1998)

A determinação quantitativa da fração tanante foi realizada indiretamente pela diferença entre os teores de polifenóis totais e fração não-tanante nos produtos secos nebulizados. Os doseamentos foram realizados através de técnica colorimétrica fundamentada na medição da intensidade da cor azul formada pela reação de redução do reagente Folin-Denis pelos polifenóis.

3.2.2.8.1 Preparação dos reagentes para o doseamento da fração tanante pelo método espectrofotométrico (BÖHME e HARTKE, 1976; HARTKE e MUTSCHLER, 1987; HELBRICH, 1990)

Reativo de Folin-Denis: foram adicionados a 75 ml de água destilada, 10,0 g de tungstato de sódio, 2,0 g de ácido fosfomolibdico e 5,0 ml de ácido fosfórico. A mistura foi fervida sob refluxo por 2 h, resfriada e diluída a 100,0 ml com água destilada. A solução apresenta uma coloração esverdeada.

Solução de carbonato de sódio 20 % (m/V): foram dissolvidos 200 g de carbonato de sódio anidro em 1000,0 ml de água destilada a 70 ± 10 °C. A solução foi filtrada após 24 horas, devendo ser filtrada sempre que apresentar precipitação.

3.2.2.8.2 Determinação da absorção específica do padrão de pirogalol

Preparação da solução padrão: cerca de 50,0 mg de pirogalol, exatamente pesados, foram dissolvidos em 100,0 ml de água destilada. Desta solução retiraram-se 5,0 ml e diluiu-se a 100,0 ml com água destilada. Após 15 min, sob proteção da luz, procedeu-se o doseamento da solução padrão.

Doseamento do padrão: em béquer de 20 ml foram adicionados 2,0 ml da amostra, 2,0 ml do reagente de Folin-Denis e 16,0 ml da solução de carbonato de sódio a 20 % (m/V). A absorvância foi determinada em 750 nm, exatamente 2 minutos após a adição do carbonato de sódio, utilizando-se água como solução de compensação (Figura 6). A absorção específica do pirogalol foi calculada segundo a equação 10.

$$A_{1\text{cm}}^{1\%} = \frac{A_p \cdot 10}{C} \quad \text{Equação 10}$$

onde: $A_{1\text{cm}}^{1\%}$ = absorção específica do produto de reação do pirogalol, A_p = absorvância do produto de reação do pirogalol, C = concentração do pirogalol (mg/ml).

3.2.2.8.3 Preparação e doseamento das amostras

Preparação da solução mãe: a solução mãe (SM) foi obtida mediante dissolução de 100,0 mg de produto seco nebulizado, exatamente pesados, em 100,0 ml de água destilada (Figura 6).

Doseamento de polifenóis totais (PT): para a determinação de polifenóis totais, 5,0 ml da solução mãe foram diluídos, com água destilada, a 25,0 ml. Alíquotas de 2,0 ml desta solução foram tratadas conforme o doseamento do padrão, descrito em 3.2.2.8.2 (Figura 6). O teor de polifenóis totais, expresso em relação ao pirogalol, foi calculado conforme equação 11.

$$PT = \frac{A1 \cdot FD}{(m - p) \cdot A_{1\text{cm}}^{1\%}} \quad \text{Equação 11}$$

onde: PT = teor de polifenóis totais (%), $A1$ = absorvância do produto de reação da solução de polifenóis totais, FD = fator de diluição, m = massa do produto seco nebulizado (g), p = perda por dessecação do produto seco nebulizado (g), $A_{1\text{cm}}^{1\%}$ = absorção específica do produto de reação do pirogalol

Doseamento da fração não-tanante (FNT): para a determinação da fração não-tanante 10,0 ml da solução mãe foram tratados com 150 mg de caseína, sob agitação constante, em agitador magnético, durante 1 h. Após agitação, a mistura foi filtrada através de papel filtro, retirando-se 5,0 ml do filtrado e diluindo-se com água destilada a 25,0 ml. Alíquotas de 2,0 ml desta solução foram tratadas conforme

descrito em 3.2.2.8.2 e na figura 6. O teor da fração não-tanante, expresso em relação ao pirogalol, foi calculado segundo equação 12.

$$FNT = \frac{A_2 \cdot FD}{(m - p) \cdot A_{1cm}^{1\%}} \quad \text{Equação 12}$$

onde: FNT = teor da fração não-tanante (%), m = massa do produto seco nebulizado (g), A₂ = absorvância do produto de reação da fração não-tanante, p = perda por dessecação do produto seco nebulizado (g), FD = fator de diluição, A_{1cm}^{1%} = Absorção específica do produto de reação do pirogalol

Determinação do teor da fração tanante (FT): o teor da fração tanante foi calculado através da diferença entre o teor de polifenóis totais e da fração não-tanante, conforme equação 13.

$$FT = PT - FNT \quad \text{Equação 13}$$

onde: FT = teor de taninos totais (%), PT = teor de polifenóis totais (%), FNT = teor da fração não-tanante (%).

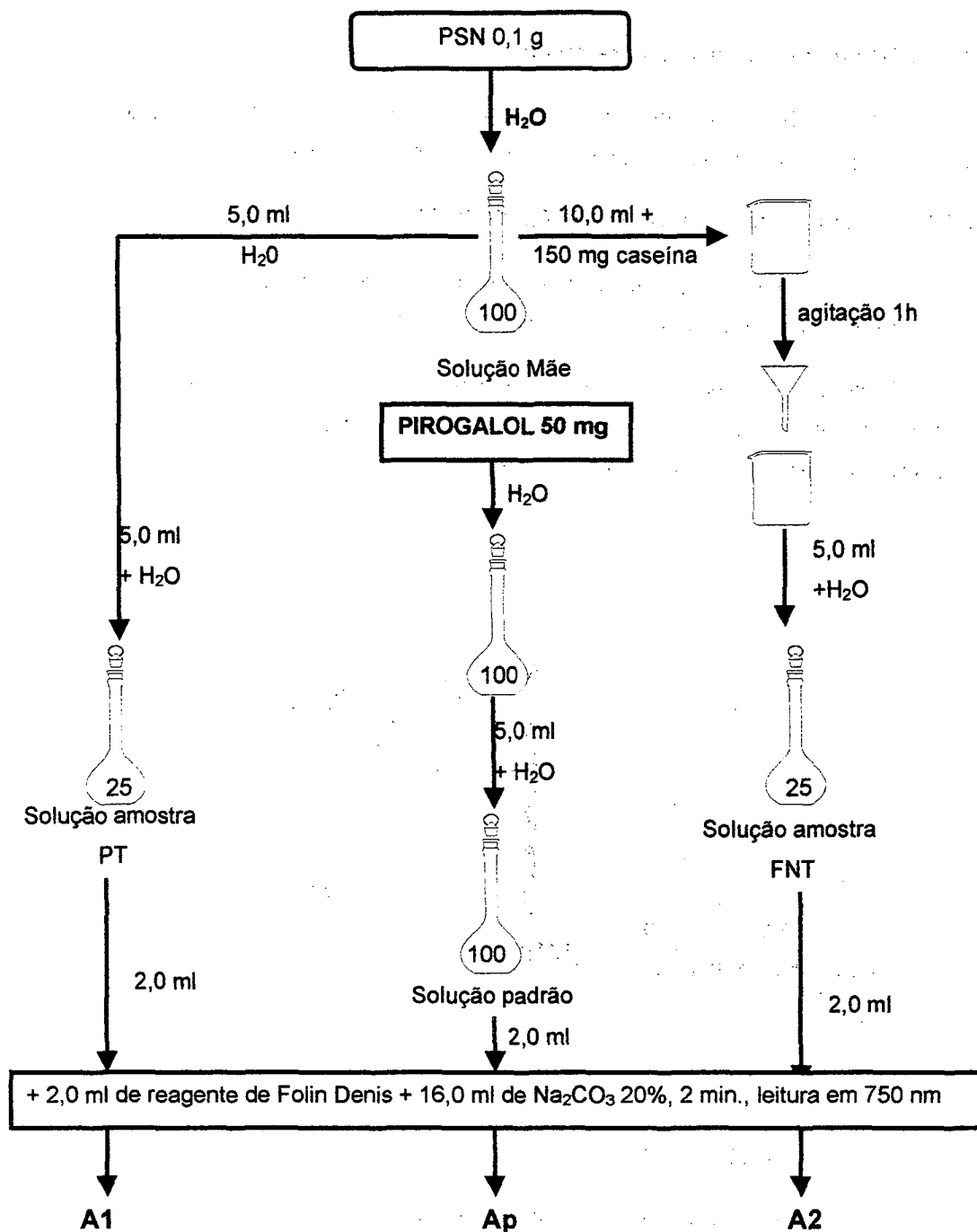


Figura 6: Esquema de determinação quantitativa da fração tanante. Produto seco nebulizado (PSN); polifenóis totais (PT); fração não-tanante (FNT); absorvância para os produtos de reação dos polifenóis totais (A1), fração não-tanante (A2) e pirogalol padrão (Ap)

3.2.2.9 Determinação do ângulo de repouso

O ângulo de repouso foi determinado de acordo com técnica descrita no item 3.2.1.1.11 (p. 40). Os resultados expressam a média de dez determinações.

3.2.2.10 Determinação do fluxo (CARVALHO, 1997)

Foi avaliado em equipamento constituído de módulo de descarga automática, balança e interface para computador para gerenciamento de dados (Figura 7).

O módulo de descarga é constituído por um funil de material plástico e sistema de abertura do orifício de escoamento (1,0 cm) controlado pelo computador que dispara o sistema de aquisição dos dados.

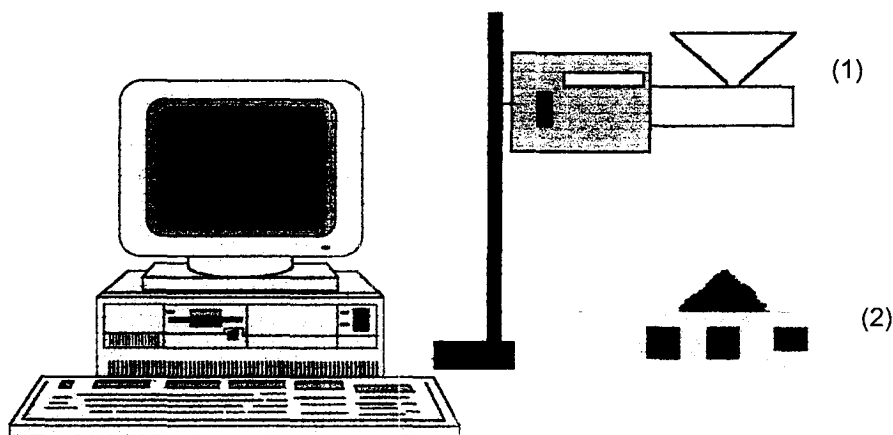


Figura 7: aparelho para determinação do fluxo, (1) módulo de descarga automático, (2) balança Mettler PM 200.

3.2.2.11 Cálculo da porosidade aparente (MARTIN *et al.*, 1993)

A porosidade aparente do pó foi calculada segundo a equação 14.

$$\text{Pap} = \frac{V_b - V_c}{V_b} \cdot 100 \quad \text{Equação 14}$$

onde: Pap= porosidade aparente (%), Vb = volume bruto (ml) e Vc = volume de compactação (ml).

3.2.3 DESENVOLVIMENTO DAS FORMULAÇÕES PARA COMPRESSÃO

3.2.3.1 Estudo preliminar para seleção da quantidade de PSN e dos adjuvantes farmacêuticos

A quantidade de 375 mg de PSN para as formulações foi determinada de acordo com dados farmacológicos encontrados na literatura e resultados do teor da fração tanante do presente trabalho (GEOCZE *et al.*, 1988).

O critério de escolha dos adjuvantes, selecionados entre os mais correntemente utilizados na indústria farmacêutica, baseou-se na possível compatibilidade dos mesmos com os taninos presentes no produto seco nebulizado (WANDE e WELLER, 1994).

O peso final dos comprimidos e a proporção dos adjuvantes na formulação foram determinados através de ensaio preliminar, considerando-se como parâmetro de análise, o comportamento das formulações durante a compressão e selecionando-se as concentrações de adjuvantes que produziram compactos com integridade física.

No estudo preliminar foram preparadas misturas de pós, contendo a dose pré-estabelecida de PSN (375 mg), com diferentes proporções de adjuvantes. A escolha das concentrações iniciais dos adjuvantes a serem testados foi feita de modo empírico, porém de acordo com a literatura (WANDE e WELLER, 1994; LINDEN, 1998). As formulações avaliadas estão descritas na tabela 2.

Tabela 2: Formulações ensaiadas (quantidades em miligramas)

Composição		Formulação				
		I	II	III	IVa	IVb
PSN		375	375	375	375	375
desagregante	CCS	11,25	16,25	19,5	19,5	19,5
	GAS					
lubrificante	DSC	9	13	6,5	-	13
	EST				6,5	-
material de enchimento	CMC	54,75	245,75	249	249	242,5
	LAC					
Total		450	650	650	650	650

PSN = produto seco nebulizado; GAS = glicolato de amido sódico; CCS = croscarmelose sódica; EST = estearato de magnésio; DSC = dióxido de silício coloidal; LAC = lactose; CMC = celulose microcristalina.

Preparou-se quantidade de cada complexo farmacêutico suficiente para obter, pelo menos, dez compactos*, nos quais foram observadas a integridade física e a dureza.

Os resultados obtidos no ensaio preliminar definiram o peso final dos compactos e as concentrações de adjuvantes utilizadas no planejamento fatorial, resultando na formulação base:

PSN.....375 mg
 Desagregante.....19,5 mg
 Lubrificante.....6,5 e 13,0 mg
 Material de carga/aglutinante q.s.p.....650 mg

3.2.3.2 Planejamento fatorial (MONTGOMERY, 1991; SUCKER *et al.*, 1991)

A influência de diferentes tipos de adjuvantes farmacêuticos sobre as características de compactos do produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* foi estudada através de um delineamento fatorial do tipo 2³. Os fatores qualitativos estudados foram tipo de desagregante, tipo de lubrificante e tipo de material de carga/aglutinante (Tabela 3).

* compactos = forma resultante da compressão de um pó ou misturas do mesmo.

Tabela 3: Fatores e níveis a serem avaliados no delineamento fatorial

Fatores	Níveis
A: desintegrante	(+) croscarmelose sódica 3% (-) glicolato de amido sódico 3%
B: lubrificante	(+) dióxido de silício coloidal 2% (-) estearato de magnésio 1%
C: material de carga/aglutinante	(+) celulose microcristalina q.s.p. 650 mg (-) lactose q.s.p. 650 mg

As características utilizadas como respostas para avaliação dos efeitos dos fatores foram, para o complexo farmacêutico, densidades bruta e de compactação, e para os compactos, friabilidade, tempo de desintegração e eficiência de dissolução.

Foram preparados lotes de setenta compactos para cada experimento, sendo os mesmos ordenados ao acaso e sem reposição (Tabela 4).

Tabela 4: Descrição do planejamento fatorial utilizado para preparação dos produtos compactados de *Maytenus ilicifolia*

Experimento (n°)	Combinações	Fator e Nível		
		A	B	C
1	1	-	-	-
2	a	+	-	-
3	b	-	+	-
4	ab	+	+	-
5	c	-	-	+
6	ac	+	-	+
7	bc	-	+	+
8	abc	+	+	+

Os efeitos dos fatores estudados e de suas interações foram determinados empregando-se a forma padrão de um experimento fatorial (Tabela 5) e estimados através de equações (Tabela 6).

Tabela 5: Avaliação dos efeitos dos fatores principais e interações em um planejamento fatorial 2^3

Experimento	Fatores			Interações				Resultados
	A	B	C	AB	AC	BC	ABC	
(1)	-	-	-	+	+	+	-	y_1
a	+	-	-	-	-	+	+	y_2
b	-	+	-	-	+	-	+	y_3
ab	+	+	-	+	-	-	-	y_4
c	-	-	+	+	-	-	+	y_5
ac	+	-	+	-	+	-	-	y_6
bc	-	+	+	-	-	+	-	y_7
abc	+	+	+	+	+	+	+	y_8

A estimativa dos efeitos dos fatores principais sobre as características tecnológicas estudadas nos compactos, corresponde à diferença entre a média aritmética de respostas do fator no nível superior e a média de respostas do mesmo fator no nível inferior (Tabela 6, equações 15, 16 e 17).

A estimativa dos efeitos das interações duplas corresponde a média aritmética da diferença entre o efeito do primeiro fator no nível superior do segundo fator e do primeiro fator no nível inferior do segundo fator (Tabela 6, equações 18, 19 e 20).

O efeito das interações triplas foi determinado pela diferença entre a média aritmética de respostas dos três fatores principais nos níveis superior e a média dos mesmos nos níveis inferior (Tabela 6, equação 21).

Tabela 6: Equações para estimativa dos efeitos (E) principais e interações (I) em experimentos fatoriais do tipo 2^3

Efeitos / Interações		Equações
E_A	15	$\frac{1}{4}(y_2 + y_4 + y_6 + y_8) - \frac{1}{4}(y_1 + y_3 + y_5 + y_7)$
E_B	16	$\frac{1}{4}(y_3 + y_4 + y_7 + y_8) - \frac{1}{4}(y_1 + y_2 + y_3 + y_6)$
E_C	17	$\frac{1}{4}(y_5 + y_6 + y_7 + y_8) - \frac{1}{4}(y_1 + y_2 + y_3 + y_4)$
I_{AB}	18	$\frac{1}{4}(y_1 + y_4 + y_5 + y_8) - \frac{1}{4}(y_2 + y_3 + y_6 + y_7)$
I_{AC}	19	$\frac{1}{4}(y_1 + y_3 + y_6 + y_8) - \frac{1}{4}(y_2 + y_4 + y_5 + y_7)$
I_{BC}	20	$\frac{1}{4}(y_1 + y_2 + y_7 + y_8) - \frac{1}{4}(y_3 + y_4 + y_5 + y_6)$
I_{ABC}	21	$\frac{1}{4}(y_2 + y_3 + y_5 + y_8) - \frac{1}{4}(y_1 + y_4 + y_6 + y_7)$

3.2.3.2.1 Análise de variância do planejamento fatorial

A análise estatística do planejamento fatorial foi realizada empregando-se o método de YATES (1937) (Tabela 7), seguido do método proposto por DANIEL

(1959)^{*} para estimativa do erro experimental em planejamentos fatoriais não replicados (MONTGOMERY, 1991; SUCKER *et al.*, 1991; MORGAN, 1995).

Tabela 7: Método de YATES para análise de planejamento fatorial

Experimento	coluna1	coluna2	coluna3	coluna4 (EFEITOS)	coluna5 (SQ)
1	$y_2+y_1=K$	$L+K=S$	$T+S$	$(T+S)/8$	$(T+S)^2/8$
a	$Y_4+y_3=L$	$N+M=T$	$V+U$	$(V+U)/4$	$(V+U)^2/8$
b	$y_6+y_5=M$	$P+O=U$	$Y+X$	$(Y+X)/4$	$(Y+X)^2/8$
ab	$y_8+y_7=N$	$R+Q=V$	$W+Z$	$(W+Z)/4$	$(W+Z)^2/8$
c	$y_2-y_1=O$	$L-K=X$	$T-S$	$(T-S)/4$	$(T-S)^2/8$
ac	$Y_4-y_3=P$	$N-M=Y$	$V-U$	$(V-U)/4$	$(V-U)^2/8$
bc	$y_6-y_5=Q$	$P-O=Z$	$Y-X$	$(Y-X)/4$	$(Y-X)^2/8$
abc	$y_8-y_7=R$	$R-Q=W$	$W-Z$	$(W-Z)/4$	$(W-Z)^2/8$

SQ = soma dos quadrados; y_i = resultados dos experimentos (tabela 4)

3.2.3.3 Preparação dos complexos farmacêuticos

Os complexos farmacêuticos foram obtidos misturando-se o produto seco nebulizado e adjuvantes farmacêuticos em misturador cúbico a 20 rotações por minuto, durante 30 minutos. As formulações resultantes estão descritas na tabela 8.

Tabela 8: Composição qualitativa e quantitativa das formulações farmacêuticas em miligramas

Composição	Formulações							
	1	A	B	C	AB	AC	BC	ABC
PSN	375	375	375	375	375	375	375	375
GAS	19,5	-	19,5	19,5	-	-	19,5	-
CCS	-	19,5	-	-	19,5	19,5	-	19,5
EST	6,5	6,5	-	6,5	-	6,5	-	-
DSC	-	-	13,0	-	13,0	-	13,0	13,0
LAC	249	249	242,5	-	242,5	-	-	-
CMC	-	-	-	249	-	249	242,5	242,5
TOTAL	650	650	650	650	650	650	650	650

3.2.3.3.1 Determinação das densidades brutas e de compactação dos complexos farmacêuticos

Foram pesados cerca de 2 g de cada complexo farmacêutico e transferidos, cuidadosamente, para uma proveta de 10 ml, medindo-se o volume ocupado pelo pó

^{*} DANIEL, C. (1959). *Apud* MONTGOMERY, D.C. *Diseño y análisis de experimentos*. México: Iberoamérica, 1991. p. 588.

(volume bruto). Para obtenção dos volumes compactados, o pó contido na proveta foi submetido, em volúmetro de compactação, a 10, 500 e 1250 quedas, repetindo-se o ensaio em seqüência de 1250 quedas até que a diferença entre duas leituras fosse inferior a 0,1 ml, sendo este correspondente ao volume de compactação.

3.2.3.3.2 Cálculo do fator de Hausner (FH), índice de compressibilidade (IC) e compactabilidade (C) dos complexos farmacêuticos

O fator de Hausner (FH), o índice de compressibilidade (IC) e a compactabilidade (C) foram calculados a partir dos dados das densidades bruta e de compactação dos complexos farmacêuticos, segundo equações descritas nos itens 3.2.1.1.7, 3.2.1.1.8 e 3.2.1.1.9, respectivamente (p. 38 e 39).

3.2.3.3.3 Determinação quantitativa da fração tanante (BÖHME e HARTKE, 1976 modificada por MARTINS 1998)

A quantificação da fração tanante foi realizada com 167,0 mg de cada complexo farmacêutico, quantidade equivalente a 100,0 mg de PSN, dissolvidos em 100,0 ml de água destilada, procedendo-se o ensaio conforme metodologia descrita em 3.2.2.8 (p. 49).

Paralelamente, 67,0 mg de cada mistura de adjuvantes foram dissolvidos em 100,0 ml de água destilada e submetidos ao mesmo procedimento, a fim de verificar possíveis interações dos adjuvantes com o reagente Folin-Denis e o carbonato de sódio.

3.2.3.4. Obtenção dos produtos compactados

Os produtos compactados foram obtidos através de compressão direta, por pesagem individual da mistura de pós. A ordem de compressão das formulações foi determinada aleatoriamente.

3.2.3.4.1 Compactador adaptado

Utilizando-se ferramentas de máquina de comprimir rotativa (punções circulares de 13 mm de diâmetro com superfícies planas e facetadas) adaptou-se um conjunto de compressão com capacidade para seis comprimidos (1), onde a

compressão foi exercida com auxílio de uma prensa hidráulica dotada de manômetro (2) (Figura 8). Foi aplicada a mesma pressão em todas formulações.

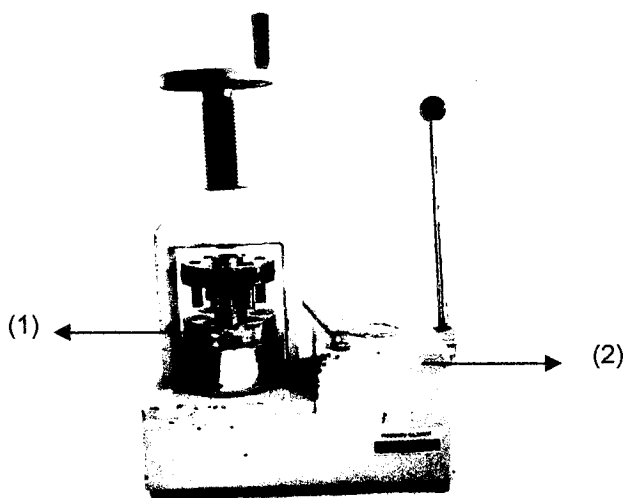


Figura 8: Compactador adaptado. (1) unidade de compressão, (2) prensa hidráulica dotada de manômetro.

3.2.3.4.2 Máquina de comprimir alternativa

Utilizou-se máquina de comprimir alternativa Korsch EKO com punções circulares de 15 mm de diâmetro, superfícies planas, lisas e facetadas. Durante todo o experimento, foi mantida constante a profundidade de penetração do punção superior, variando-se o volume da câmara de compressão de acordo com a densidade de cada complexo farmacêutico a fim de que todos compactos fossem produzidos com, aproximadamente, a mesma dureza.

A faixa de aceitação da dureza dos compactos, de 46 a 56 N, foi determinada a partir da dureza dos produtos compactados produzidos pelas formulações de maior e de menor densidade bruta.

3.2.4 AVALIAÇÃO DOS COMPACTOS

3.2.4.1 Determinação da aparência e dimensões (USP 23)

A aparência dos compactos foi avaliada, visualmente, considerando-se a homogeneidade de coloração e ausência de defeitos na superfície.

A altura e o diâmetro foram determinados em vinte compactos de cada formulação, escolhidos aleatoriamente, através de medições feitas com um paquímetro digital, no mínimo, 24 h após obtenção dos mesmos.

3.2.4.2 Determinação do peso médio (F. Bras. IV)

Pesaram-se, individual e aleatoriamente, vinte compactos de cada formulação, em balança analítica e determinou-se a média dos mesmos.

3.2.4.3 Determinação da dureza (F. Bras. IV)

A dureza foi determinada através da resistência ao esmagamento radial, utilizando-se durômetro. O ensaio foi realizado em dez compactos de cada formulação.

3.2.4.4 Determinação da friabilidade (F. Bras. IV)

A friabilidade foi determinada empregando-se dez compactos de cada formulação, através do cálculo do percentual de perda de material por queda e erosão, utilizando-se friabilômetro tipo Roche numa velocidade de vinte rotações por minuto durante 5 minutos.

3.2.4.5 Análise qualitativa da fração tanante (FRANCO, 1990)

A cromatografia em camada delgada foi realizada para todos os compactos seguindo a mesma metodologia utilizada para o PSN, descrita no item 3.2.2.7, p. 48.

3.2.4.6 Análise quantitativa da fração tanante (BÖHME e HARTKE, 1976; modificado por MARTINS, 1998)

Exatamente 167,0 mg do pó de cada compacto, previamente triturado em gral, foram pesados e dissolvidos em 100,0 ml de água destilada, resultando na

solução mãe para o doseamento. Procedeu-se a análise de acordo com metodologia descrita no item 3.2.2.8 (p. 49).

3.2.4.7 Determinação do tempo de desintegração (F. Bras. IV)

O tempo de desintegração foi determinado em água a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$. Os resultados expressam a média de seis determinações para cada formulação.

3.2.4.8 Avaliação da biodisponibilidade (F. Bras. IV)

Determinação do comprimento de onda de leitura

O espectro de varredura do PSN foi obtido, utilizando-se solução aquosa de PSN (42,0 mg/100 ml), na região de 200 a 800 nm. As leituras foram realizadas em cubetas com espessura de 0,1 cm.

Curva de calibração

Foram dissolvidos 750 mg de PSN, exatamente pesados, em 250,0 ml de água destilada, originando uma solução com concentração de 3 mg/ml. A partir desta foram preparadas soluções com concentrações finais de 0,06; 0,12; 0,18; 0,24; 0,30; 0,36; 0,42; 0,48 e 0,54 mg/ml. As absorvâncias foram determinadas em 270 nm, utilizando-se água como solução de compensação. Os resultados expressam a média de três determinações.

Determinação da biodisponibilidade

A cedência *in vitro* dos compactos foi determinada utilizando-se aparelho de dissolução e espectrofotômetro multicélulas acoplado a computador dotado de programa computacional para ensaio de dissolução *dissolution testing software* ver. 03.01 (Hewlett Packard) (Figura 9).

O ensaio foi realizado com seis compactos de cada formulação utilizando sistema fechado. Considerou-se como $t = 0$ o momento em que foi coletada a primeira gota do líquido de dissolução proveniente da cuba. As condições empregadas no ensaio estão descritas na tabela 9.

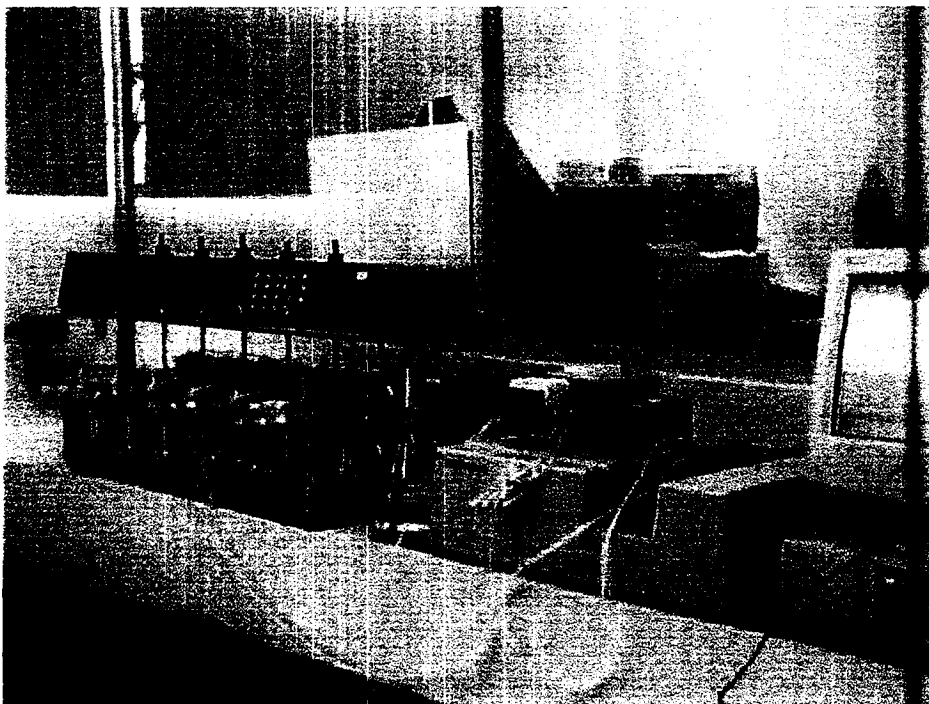


Figura 9: aparelho de dissolução

Tabela 9: Condições de ensaio de biodisponibilidade dos produtos compactados de *Maytenus ilicifolia*

Condições de ensaio	
Meio de dissolução	água (900 ml)
Temperatura	37 °C ± 1 °C
Sistema de agitação	pá
Velocidade de agitação	100 rpm
Fluxo de coleta	5 ml/min
Tempo de coleta	5 em 5 min por 1 hora

O ensaio de biodisponibilidade foi baseado na quantidade de substâncias do produto seco nebulizado liberadas ao meio de dissolução, sendo as determinações das concentrações calculadas através de equação da reta obtida em curva de calibração (vide 3.2.4.8, p. 62).

3.2.4.9 Análise por microscopia eletrônica

A análise foi realizada na zona de fratura longitudinal dos compactos, após metalização com ouro. Observaram-se a forma e a disposição das partículas do PSN e dos adjuvantes no interior dos compactos

3.2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA (MONTGOMERY, 1990; MORGAN, 1995)

Os resultados dos experimentos foram analisados segundo:

- teste "t" de Student
- análise da variância (ANOVA)
- teste de Student-Newmann-Keuls
- regressão e correlação linear.
- análise de resíduos

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Caracterização dos adjuvantes farmacêuticos

A caracterização físico-química dos adjuvantes, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, glicolato de amido sódico e lactose foi realizada seguindo testes e ensaios descritos nas monografias presentes nas farmacopéias. As metodologias foram selecionadas de acordo com a disponibilidade de reagentes e equipamentos.

Os adjuvantes farmacêuticos, além de influírem nas características do produto final, inclusive na liberação da substância ativa, constituem sistemas complexos passíveis de sofrerem variações nas propriedades tecnológicas, entre lotes e fornecedores, podendo conduzir a problemas durante a utilização. Portanto, o conhecimento das características físicas e físico-químicas das matérias-primas constitui medida fundamental para garantir eficácia e segurança de uma forma farmacêutica (ARMSTRONG, 1997).

Na tabela 10 estão listados os resultados da caracterização farmacopéica dos adjuvantes farmacêuticos utilizados durante o trabalho experimental. Observa-se que as propriedades da maioria deles estão em acordo com as especificações, com exceção do dióxido de silício coloidal, da lactose e do glicolato de amido sódico que apresentaram valores de pH fora dos limites especificados nas respectivas monografias.

A pequena alteração no valor de pH dos adjuvantes pode ser resultado do processamento industrial, uma vez que as demais propriedades estão de acordo com as especificações farmacopéicas e, por isso, foram empregados neste trabalho sem tratamentos adicionais.

A umidade residual dos adjuvantes, fator importante para o desenvolvimento e estabilidade de uma forma farmacêutica, mostrou-se inferior aos valores máximos especificados nas respectivas monografias.

De acordo com os códigos oficiais, a caracterização das matérias-primas se restringe a testes de identificação e pureza. Estes ensaios, no entanto, não são suficientes, considerando que a adequabilidade dos adjuvantes a um determinado produto é dependente das características desse produto e do seu ciclo tecnológico

de obtenção. Assim, fazem-se necessários ensaios que propiciem maior conhecimento das características e propriedades físicas, físico-químicas e mecânicas das partículas que compõe as matérias-primas (MORETON, 1996).

Tabela 10: resultados da caracterização dos adjuvantes farmacêuticos.

Adjuvantes	Ensaio	Especificação	Resultado
Celulose microcristalina	identificação	dispersão branca e opaca	de acordo
	pH	5,5 a 7,0	6,64 ± 0,030
	perda por dessecação	máximo 5%	4,20 % ± 0,014
	cinzas sulfatadas	máximo 0,05%	0,01%
	metais pesados	máximo 0,001%	de acordo
Croscarmelose sódica	identificação	precipitado azul	de acordo
	pH	5,0 a 7,0	5,64 ± 0,006
	perda por dessecação	máximo 10%	4,82% ± 0,118
	volume de sedimentação	10 a 30 ml	16,33 ml
	metais pesados	máximo 0,001%	de acordo
Dióxido de silício coloidal	pH	3,5 a 4,4	4,77 ± 0,006
	perda por dessecação	máximo 2,5%	2,38% ± 0,186
	cinzas	máximo 4,5%	4,33%
Estearato de magnésio	identificação	precipitado brando	de acordo
	pH	6,2 a 7,4	7,32 ± 0,075
	perda por dessecação	máximo 4,0%	3,33% ± 0,006
	doseamento	-	64,8% de MgO
Glicolato de amido sódico	identificação	coloração azul	de acordo
	pH	5,5 a 7,5	5,41 ± 0,006
	perda por dessecação	máximo 10 %	4,06% ± 0,003
	metais pesados	máximo 0,002%	de acordo
Lactose	identificação	precipitado vermelho	de acordo
	cor e limpidez	incolor e inodora	de acordo
	rotação específica	+54,8° e +55,5°	de acordo
	pH	4,0 a 6,5	6,56 ± 0,034
	perda por dessecação	máximo 5,5%	2,53% ± 0,098
	cinzas sulfatadas	máximo 0,1%	0,05%
	acidez e alcalinidade	≤ 1,5 ml de NaOH	0,35 ml de NaOH
	resíduo solúvel em álcool	máximo 20 mg	2,55 mg
metais pesados	máximo 5 ppm	de acordo	

Nas formas farmacêuticas sólidas as propriedades de dimensão e forma das matérias-primas são de vital importância para as etapas de processamento e desempenho do produto final, pois determinam, entre outros, o modo de empacotamento do pó, influenciando as propriedades de fluxo e compactação (ÇELIK, 1996).

Desse modo, determinou-se a granulometria dos adjuvantes farmacêuticos através de microscopia óptica, usando-se como referência o diâmetro de Ferret. Não foi possível, contudo, utilizar esta metodologia para o dióxido de silício coloidal, pois suas partículas muito finas (0,007 a 0,016 μm) e alta superfície específica (200 m^2/g) (WANDE e WELLER, 1994), conduziram à formação de aglomerados.

Paralelamente, realizou-se a análise granulométrica dos adjuvantes por difração a laser em sistema de suspensão da amostra em meio líquido. A grande dificuldade de análise, nesse sistema, foi encontrar um líquido para dispersão dos adjuvantes, pois esses, com exceção do estearato de magnésio, apresentavam intumescimento ou dissolução na maioria dos solventes testados. O solvente que melhor se adequou às necessidades do aparelho e amostras foi o etanol absoluto.

Segundo WELLS (1988), os vários métodos de análise de partícula sempre apresentam resultados divergentes, pois cada método possui princípio de medição e ou expressão dos resultados diferentes, impedindo a comparação entre resultados. Os dados obtidos nas duas metodologias de análise (Tabela 11) confirmam esta observação.

Tabela 11: Diâmetros médios de partículas dos adjuvantes obtidos por microscopia óptica e sistema de difração a laser

Adjuvantes	Microscopia óptica (μm) $\bar{x}_g \pm N_g$	Difração a laser θ_m (μm)
celulose microcristalina	34,6 \pm 2,5	64,55
croscarmelose sódica	13,6 \pm 2,2	48,43
glicolato de amido sódico	9,0 \pm 3,14	43,43
lactose	11,5 \pm 2,8	35,14

\bar{x}_g = diâmetro médio de partícula, σ_g = desvio padrão, θ_m tamanho de 50 % das partículas

A análise através da difração a laser mostrou um diâmetro de partículas muito superior ao observado no microscópio óptico. Esse resultado pode ser devido, tanto

ao método de análise, quanto ao intumescimento dos adjuvantes, o qual foi posteriormente confirmado pela visualização em microscópio óptico. Assim sendo, optou-se pela determinação por microscopia óptica quando possível.

O diâmetro médio das partículas (\bar{X}_G) e o desvio padrão (N_G) da distribuição foram obtidos graficamente (Figuras 10 e 11), através das curvas de distribuição granulométrica dos adjuvante em função da freqüência acumulada percentual. O diâmetro médio foi calculado considerando o diâmetro de 50 % das partículas e o desvio padrão da distribuição, levando em conta a razão entre o diâmetro de 50 % e 16 % das partículas ou entre 84 % e 50 % das mesmas. O desvio padrão permite detectar a amplitude de distribuição granulométrica do pó, sendo que valores acima de 2,0 indicam uma distribuição granulométrica larga (WELLS, 1988). Assim, de acordo com os resultados (Tabela 11), todos os adjuvantes analisados possuem uma distribuição granulométrica larga.

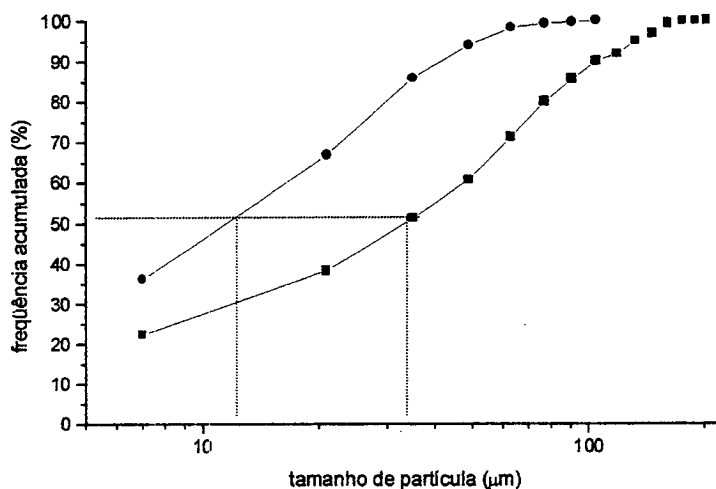


Figura 10: representação gráfica da distribuição granulométrica dos materiais de carga/aglutinante em função da freqüência acumulada percentual e determinação do diâmetro médio (—), (● = lactose, ■ = celulose microcristalina)

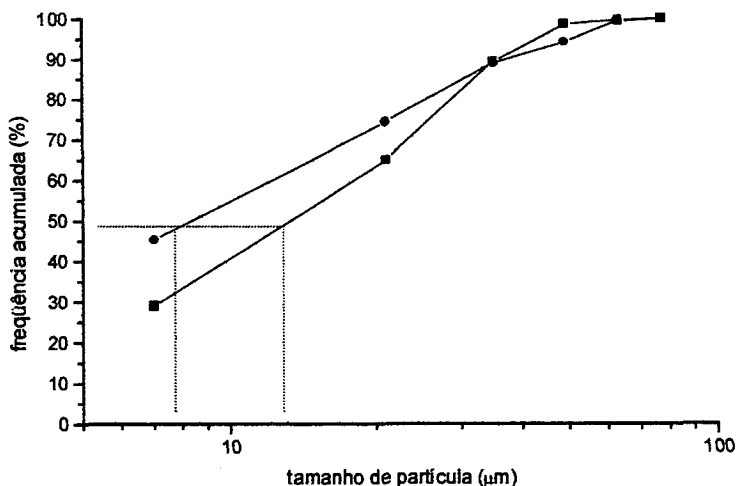


Figura 11: representação gráfica da distribuição granulométrica dos desintegrantes em função da frequência acumulada percentual e determinação do diâmetro médio (—) (● = glicolato de amido sódico, ■ = croscarmelose sódica)

Em relação ao estearato de magnésio, não foi possível determinar o diâmetro médio das partículas pela microscopia óptica, devido às condições metodológicas disponíveis utilizadas, assim como às limitações do método de análise dos dados, pois mais de 86 % das partículas encontravam-se distribuídas na menor faixa granulométrica considerada (Figura 12). No sistema de difração a laser o diâmetro médio obtido para o estearato de magnésio foi de 12,41 μm com 75 % das partículas apresentando tamanho inferior a 20 μm , dado coincidente com a literatura que, geralmente, registra os lotes de estearato de magnésio como possuindo mais de 70 % das partículas com tamanho inferior a 22 μm (LEINONEN *et al.*, 1992).

Os dados numéricos e histograma da distribuição granulométrica dos adjuvantes estão dispostos nos anexos 1, 2, 3, 4 e 5.

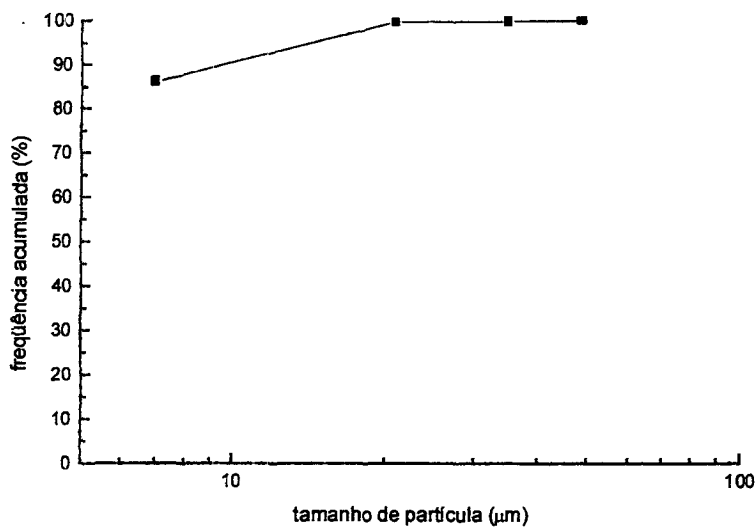


Figura 12: representação gráfica da distribuição granulométrica do estearato de magnésio

As formas das partículas dos adjuvantes foram analisadas através de microscopia eletrônica de varredura, as quais serviram para confirmar, adicionalmente, os resultados das avaliações granulométricas. Nas figuras 13 e 14 estão apresentadas as fotomicrografias da celulose microcristalina e lactose.

Ambos adjuvantes apresentam formas bastantes distintas. As partículas de celulose microcristalina possuem formato de fibras, observando-se em maiores aumentos superfície rugosa e porosa. A análise da lactose mostrou a existência de estruturas cristalinas de superfície lisa e, também, algumas estruturas amorfas. A presença de partes amorfas na lactose, aliada ao seu pequeno tamanho particular, sugerem que a lactose utilizada seja a obtida em torre de secagem por aspersão (*spray-dried*).

As fotomicrografias eletrônicas revelam que a croscarmelose sódica (Figura 15) apresenta forma irregular, com fibras relativamente mais longas que a celulose microcristalina (Figura 13). O glicolato de amido sódico possui partículas de forma

arredondada, observando-se, num maior aumento, que sua superfície é recoberta por pequenos cristais (Figura 16).



Figura 13: fotomicrografia para celulose microcristalina (aumento 110 X)

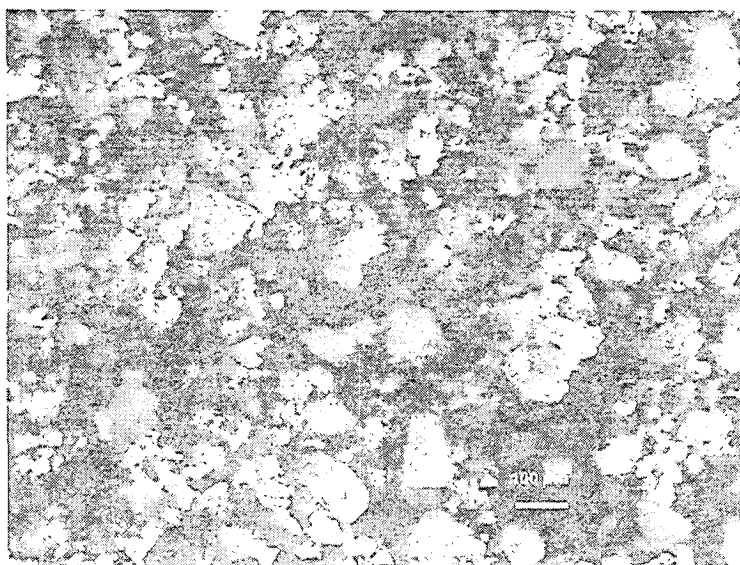


Figura14: fotomicrografia da lactose (aumento 110 X)



Figura 15: fotomicrografia da croscarmelose sódica (aumento 110 X)

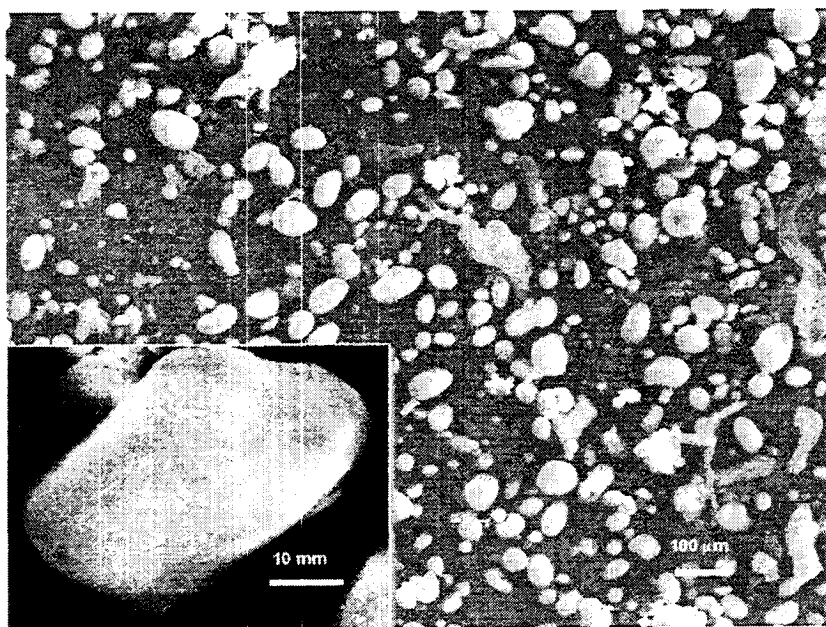


Figura 16: fotomicrografia do glicolato de amido sódico (aumento 110 X), partícula em destaque (aumento de 1600 X)

A fotomicrografia do dióxido de silício coloidal evidencia que este é o adjuvante com menor tamanho de partícula, apresentando formato esférico. A tendência à aglomeração apresentada por este adjuvante pode ser devida às cargas eletrostáticas presentes em sua superfície, as quais favorecem maior atração entre as partículas (Figura 17). O estearato de magnésio apresenta forma de partícula laminar, com superfície rugosa (Figura 18).

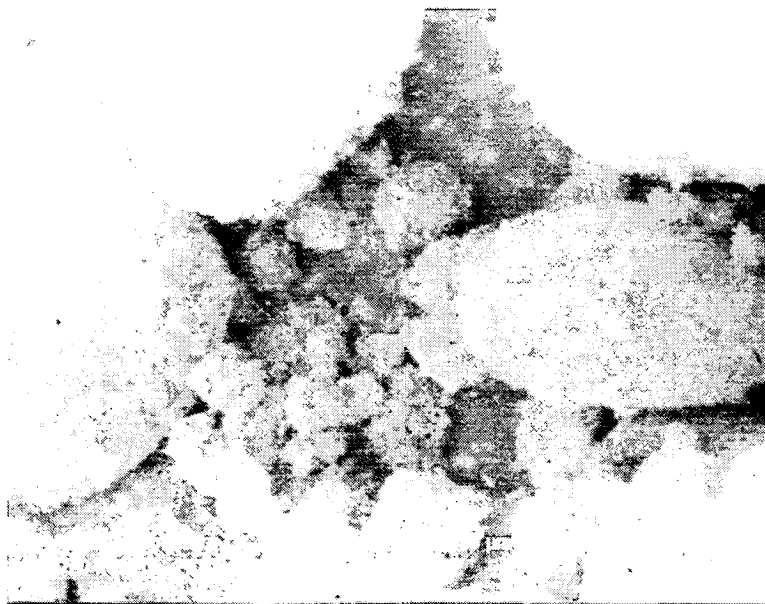


Figura 17: fotomicrografia do dióxido de silício coloidal (aumento 2010 X).

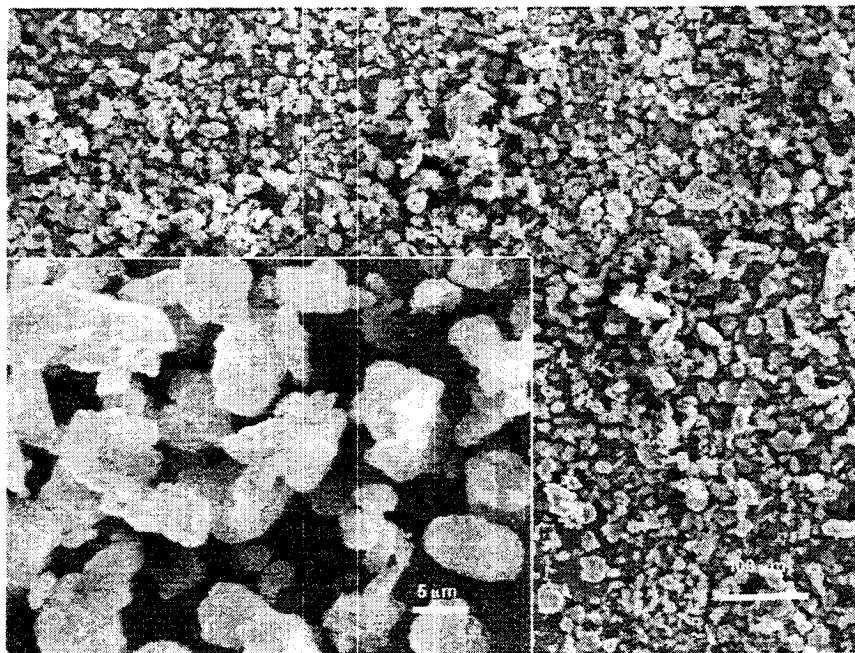


Figura 18: fotomicrografia do estearato de magnésio (aumento 230 X), destaque (aumento 3000 X)

Outro fator importante para a determinação da qualidade tecnológica dos pós é o conhecimento das suas características de fluxo e empacotamento. Neste sentido, a volumetria de compactação é um método eficaz e, relativamente, de fácil utilização, podendo ser aplicado para avaliação de rearranjo das partículas do pó e, indiretamente, para estimar o comportamento de fluxo (ANDRÉS, 1995).

A densidade bruta de sólidos particulados considera o volume total (partículas e espaços interparticulares) que o pó assume quando vertido num recipiente e a densidade de compactação indica o tipo de empacotamento do pó após submetido a vibrações ou estocagem. A determinação desses parâmetros, na tecnologia da compressão, objetiva o conhecimento de modificações importantes que possam ocorrer no volume do pó durante o processo de compactação, bem como avaliar seu comportamento e capacidade de enchimento da câmara de compressão (VILA JATO, 1997).

Os valores de densidades dos sólidos podem ser afetados pelo tamanho, forma e textura das partículas, bem como pela energia superficial resultante das características físicas e físico-químicas do material. Durante o processo de densificação há uma tendência de ocorrer rearranjos da disposição das partículas e, as de forma esférica, se reorganizam com maior facilidade, favorecendo as propriedades de fluxo e compactação. Além disso, o tamanho das partículas de forma esférica ocasionam menor influencia nas propriedades físicas do pó que as de forma irregular (WRAY, 1992; MARTIN *et al.*, 1993).

Os resultados das densidades bruta e de compactação dos adjuvantes estão expressos na tabela 12 e demonstram que, como esperado, o dióxido de silício coloidal foi o adjuvante a apresentar menor densidade e, pela diferença dos valores das densidades bruta e de compactação, o sistema de empacotamento mais estável. O diminuto tamanho particular do dióxido de silício coloidal e a forma esférica das partículas são responsáveis pela elevada superfície de contato entre as mesmas, o que, aliado às forças eletrostáticas, explicam sua maior estabilidade de empacotamento. Por outro lado, a forma particular dos derivados de celulose e da lactose dificultam a disposição e rearranjo das partículas, diminuindo a estabilidade de disposição espacial durante movimentação.

Tabela 12: Valores de densidade bruta (db) e de compactação (dc) dos adjuvantes farmacêuticos

Adjuvantes Farmacêuticos	db (g/ml) $\bar{X} \pm s$	dc (g/ml) $\bar{X} \pm s$
celulose microcristalina	0,2809 \pm 0,0028	0,3417 \pm 0,0063
croscarmelose sódica	0,3727 \pm 0,0040	0,4921 \pm 0,0137
dióxido de silício coloidal	0,0495 \pm 0,0008	0,0585 \pm 0,0012
estearato de magnésio	0,3334 \pm 0,0001	0,5883 \pm 0,0001
glicolato sódico de amido	0,5921 \pm 0,0034	0,7190 \pm 0,0041
lactose	0,4001 \pm 0,0006	0,6052 \pm 0,0001

O fator de Hausner (FH), obtido pelo quociente entre as densidades de compactação e bruta, depende do coeficiente de fricção interparticular, forma e tamanho de partícula, bem como das condições de determinação do ensaio das densidades (WELLS, 1988). Estando relacionado com a fricção interparticular, pode ser utilizado para prever as propriedades de fluxo do material, pois valores de FH o

quanto mais próximo da unidade, mais semelhantes são as duas densidades, demonstrando predominância de um sistema de partículas mais coesivas e com maior estabilidade.

Outro índice que expressa a capacidade de empacotamento e, indiretamente, a fluidez do material é o índice de compressibilidade (IC), considerando-se que valores baixos podem, teoricamente, indicar materiais com característica de empacotamento mais estável, resultando em uma maior reprodutibilidade de enchimento das câmaras de compressão das máquinas de comprimir (LIEBERMAN *et al.*, 1989; THOMAS e POU CERLOT, 1991; VILA JATO, 1997).

De acordo com os resultados do fator de Hausner (FH) e índice de compressibilidade (IC), expressos tabela 13, verifica-se que o estearato de magnésio foi o adjuvante que apresentou maior valor de FH e IC, portanto com menor estabilidade de empacotamento e maior capacidade de fluxo. Tal resultado pode ser atribuído à estrutura lamelar do mesmo e suas características intrínsecas, que favorece o deslizamento interparticular. O dióxido de silício coloidal apresentou os menores valores de FH e IC, indicando uma disposição espacial das partículas mais estável, o que pode ser atribuído reduzido tamanho das partículas. Face às diminutas dimensões particulares e elevada superfície específica, esperar-se-ia comprometimento sério do fluxo deste adjuvante. LANTZ (1989) relata que pós de partículas muito finas, embora apresentem dificuldades de fluxo devido à ação das forças eletrostáticas e de Van der Waals, as quais favorecem a aglomeração e coesão das partículas, em alguns casos, têm fluxo melhorado, já que os aglomerados, por possuírem massa mais elevada e menor superfície de contato, sobrepujam as forças de coesão.

Tabela 13: Fator de Hausner (FH) e índice de compressibilidade (IC) dos adjuvantes farmacêuticos

Adjuvantes Farmacêuticos	FH $\bar{X} \pm s$	IC $\bar{X} \pm s$
celulose microcristalina	1,216 \pm 0,0273	17,755 \pm 1,8566
croscarmelose sódica	1,318 \pm 0,0354	24,219 \pm 1,8694
dióxido de silício coloidal	1,182 \pm 0,0096	15,331 \pm 0,8642
estearato de magnésio	1,765 \pm 0,0003	43,333 \pm 0,0098
glicolato de amido sódico	1,214 \pm 0,0001	17,649 \pm 0,0043
lactose	1,560 \pm 0,0000	35,990 \pm 0,0058

Analisando-se os resultados contidos na tabela 13, de acordo com a relação entre índice de compressibilidade e fluxo estabelecida por CARR* (1965) (Tabela 14), verifica-se que apenas o dióxido de silício coloidal apresenta boa capacidade de fluxo. O glicolato de amido sódico e a celulose microcristalina apresentam fluxo aceitável, enquanto que os demais adjuvantes avaliados se enquadram na faixa de fluxo ruim ou extremamente ruim.

Tabela 14: Relação entre índice de compressibilidade (IC) e fluxo (CARR*, 1965)

Índice de compressibilidade (IC) (%)	Fluxo
5-15	ótimo
12-16	bom
18-21	aceitável
23-35	ruim
33-38	muito ruim
>40	extremamente ruim

A compactabilidade é um ensaio realizado quando o pó ainda não encontrou estabilidade de empacotamento, representando a capacidade de movimentação do mesmo e, portanto, quanto maior o seu valor, ou seja, maior diferença entre V_{10} e V_{500} maior será o fluxo e rearranjo particular. Este ensaio informa, também, sobre o comportamento do pó, quando em estado frouxo, durante à compressão. Valores superiores a 20 ml podem indicar problemas durante a compressão e risco de clivagem das partículas, pois significam que qualquer movimentação provocará alteração do volume do pó, condição indesejável no enchimento da câmara de compressão (LANTZ, 1989; GUYOT *et al.*, 1995).

O ângulo de repouso constitui uma das medidas mais utilizadas para determinação da capacidade de fluxo de materiais particulados e, quanto menor o ângulo melhor a fluidez do material.

É importante salientar que, neste caso, a metodologia utilizada para medir o ângulo de repouso é pouco precisa e mais adequada para determinação em pós com granulometria maior que $150 \mu\text{m}$ (LIEBERMAN *et al.*, 1989). Esse fato, confirmado em outros experimentos, justifica o alto coeficiente de variação no

* CARR, I. Apud WELLS, J.I. *Pharmaceutical Preformulation: the Physicochemical Properties of Drug Substances*. London: Ellis Horwood, 1988.

ensaio, de 11,67 % a 16,63 %, verificado neste laboratório (GUTERRES, 1990; BARICHELO, 1995, LIMA NETO, 1996).

Os resultados da compactabilidade e ângulo de repouso estão expressos na tabela 15, onde observa-se que os adjuvantes com maior valor de compactabilidade são os que apresentam menor ângulo de repouso, sugerindo serem os de melhor capacidade de fluxo.

Tabela 15: Compactabilidade e ângulo de repouso do adjuvantes farmacêuticos

Adjuvantes Farmacêuticos	Compactabilidade (ml)	Ângulo de repouso (°)
	\bar{X}	$\bar{X} \pm s; CV\%$
celulose microcristalina	33	48,05 \pm 5,83; 12,14
croscarmelose sódica	28	60,01 \pm 7,64; 12,71
dióxido de silício coloidal	82	44,22 \pm 7,31; 16,63
estearato de magnésio	60	42,6 \pm 6,21; 14,57
glicolato de amido sódico	15	52,0 \pm 6,07; 11,67
lactose	53	47,83 \pm 6,44; 13,46

A figura 19 representa graficamente a relação entre ângulo de repouso e compactabilidade dos adjuvantes farmacêuticos. A disposição dos dados sugere uma interdependência entre essas características. Analisando-se os adjuvantes por classe tecnológica, observa-se que ambos dentro de cada classe apresentam valores muito próximos, dispondo-se, de acordo com a compactabilidade, em ordem decrescente de lubrificantes > material de carga/aglutinante > desintegrantes.

Os lubrificantes (dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio) foram os que, nestes ensaios, apresentaram melhor capacidade de movimentação particular, apesar de serem, também, os de menor tamanho particular, o que pode indicar fluidez na forma de aglomerados, conforme sugerem os valores de FH e IC (Tabela 13, p. 77) respectivamente.

Os resultados indicam, de modo geral, que todos os adjuvantes apresentam dificuldades de fluidez. LIEBERMAN e colaboradores (1989) sugerem uma correlação entre diâmetro médio de partícula e fluxo, citando a predominância das forças coesivas, especialmente atrações eletrostáticas, de tensão superficial, mecânicas causadas pela interlocação de partículas de forma irregular e de Van der Waals como responsáveis pela dificuldade de escoamento de pós com dimensões inferiores a 50 μm .

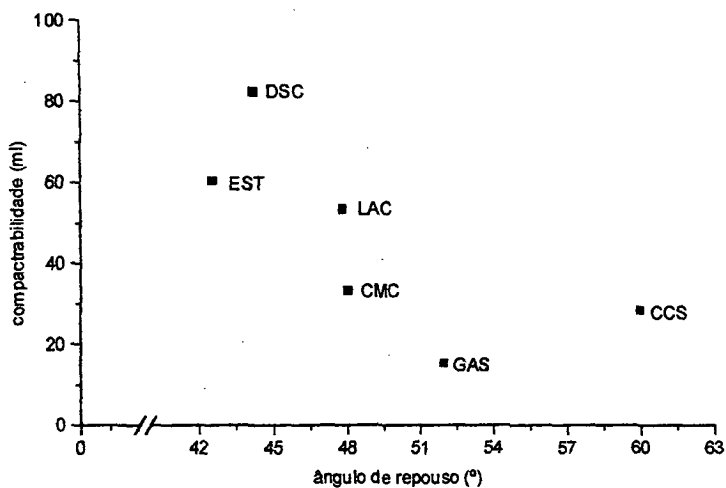


Figura 19: relação entre a compactabilidade e o ângulo de repouso dos adjuvantes (DSC = dióxido de silício coloidal; EST = estearato de magnésio; LAC = lactose; CMC = celulose microcristalina; GAS = glicolato de amido sódico; CCS = croscarmelose sódica)

4.2 Caracterização do produto seco nebulizado (PSN)

O PSN de *Maytenus ilicifolia* foi obtido a partir da mesma matéria-prima vegetal e seguindo o mesmo protocolo de produção utilizado por CARVALHO, 1997. Sendo assim, a caracterização física e físico-química do PSN foi realizada visando-se verificar tanto a qualidade do produto como a reprodutibilidade da tecnologia de produção.

A análise macroscópica do produto seco nebulizado mostrou tratar-se de um pó de coloração castanho claro, com aspecto pulveréneo muito fino, no entanto, sem formação de aglomerados e com a propriedade de reconstituição em água quase que instantânea. Portanto, a cor e o aspecto do PSN demonstram que este não apresenta diferença visual dos PSN obtidos em outros trabalhos originados da mesma matéria-prima vegetal (CARVALHO, 1997; MARTINS, 1998).

A umidade residual é um fator primordial na estabilidade de um produto sólido particulado. Seus efeitos deletérios tomam-se mais evidentes em preparações de origem vegetal, em virtude do grande número de constituintes presentes. É capaz de afetar a estabilidade de formas farmacêuticas sólidas, inclusive induzindo interações químicas com os demais componentes da formulação ou interferindo sobre as características tecnológicas, tais como, distribuição granulométrica e capacidade de fluxo. Além disso, teores altos de umidade representam meio propício para contaminações microbiológicas (HERZFELDT e SCHERER, 1987; HANNA, 1989).

Em comparação aos dados relatados por CARVALHO (1997) e MARTINS (1998), verifica-se que os teores de umidade residual (Tabela 16) apresentam valores muito próximos, não diferindo estatisticamente, para $\alpha=0,05$, do PSN obtido neste trabalho. A similitude comprovada estatisticamente demonstra a reprodutibilidade, quanto à umidade residual, entre PSN produzidos em época e por operadores diferentes.

Tabela 16: Umidade residual do produto seco nebulizado (PSN) de *Maytenus ilicifolia* e comparação com resultados relatados na literatura

PSN	Perda por dessecação (%) $\bar{X} \pm s; CV\%$
CARVALHO, 1997	3,96 \pm 0,05; 1,27
MARTINS, 1998	3,97 \pm 0,01; 0,25
PSN	3,99 \pm 0,006; 0,15

$\alpha=0,05$ t calc = 0,081; t crit (gl=2) = 4,3027

O teor de umidade residual do PSN está dentro do limite de 4 % estabelecido para extratos secos pela Farmacopéia Brasileira (F. Bras. IV). Teores mais elevados, de 6 a 7 %, também são permitidos em casos de condições de estocagem não herméticas (LIST e SCHIMTD, 1989).

A avaliação granulométrica do produto seco nebulizado, que constituirá o componente ativo da formulação, é de fundamental importância para garantir a uniformidade da dose e eficiência de dissolução do produto acabado. Sendo assim, realizou-se a análise por microscopia óptica e em sistema de difração a laser.

Os resultados obtidos na análise em microscopia óptica podem ser visualizados na tabela 17 e 18. O histograma (Figura 20) evidencia o pequeno

tamanho das partículas do produto seco nebulizado, onde mais de 75 % das partículas situa-se nas faixas abaixo de 7,0 μm e somente 1,6 % é superior a 15 μm .

Tabela 17: Distribuição granulométrica do produto seco nebulizado

classe	faixa granulométrica (μm)	diâmetro médio (μm)	freqüência absoluta (n)	freqüência relativa (%)	freqüência acumulada (%)
1	0 – 3,5	1,75	168	32,94	32,94
2	3,5 – 7,0	5,25	220	43,13	76,07
3	7,0 – 10,5	8,75	87	17,05	93,12
4	10,5 – 14,0	12,25	27	5,30	98,42
5	14,0 – 17,5	15,75	04	0,79	99,21
6	17,5 – 21,0	19,25	04	0,79	100,00
Total			510	100,00	

Observa-se, na tabela 18, que os valores dos diâmetros relacionados à superfície e ao volume foram iguais e coincidentes com os diâmetros médios de Ferret para cada classe granulométrica (Tabela 17), sugerindo uma forma esférica para o PSN.

Tabela 18: Superfície (\bar{S}), volume (\bar{V}), diâmetro equivalente à superfície (\bar{x}_s) e ao volume (\bar{x}_v) do produto seco nebulizado

Classe (i)	\bar{S} (μm^2)	\bar{V} (μm^3)	$\bar{x}_s = \bar{x}_v$	\bar{S}/\bar{V} ($\mu\text{m}^2/\mu\text{m}^3$)
1	9,62	2,80	1,75	3,43
2	86,55	75,73	5,25	1,14
3	240,53	350,77	8,75	0,69
4	452,16	904,32	12,0	0,50
5	778,92	2044,65	15,75	0,38
6	1163,57	3733,11	19,25	0,32

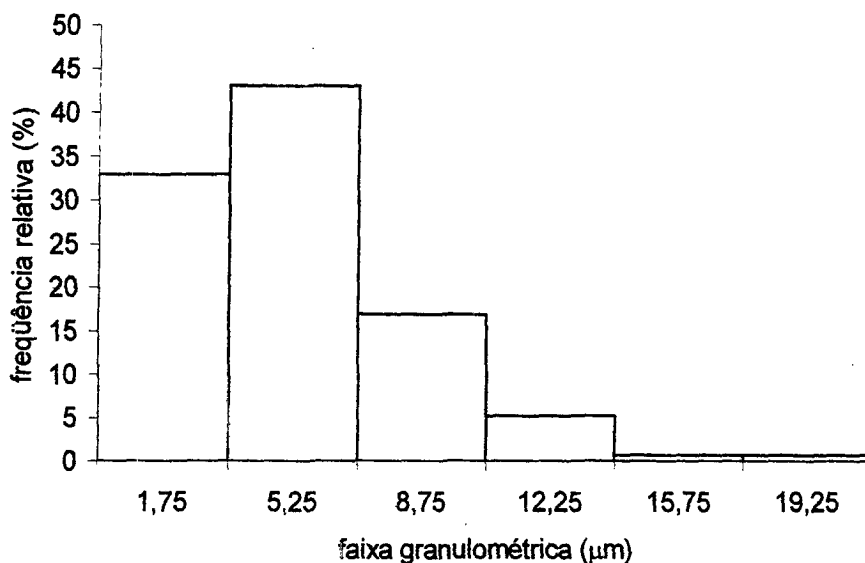


Figura 20: distribuição granulométrica do produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia*

Da curva de distribuição granulométrica (Figura 21) em função da frequência acumulada percentual pode ser extrapolado o diâmetro de 50 % das partículas e o desvio padrão granulométrico (WELLS, 1988; LANTZ, 1989).

O diâmetro médio obtido foi de 2,7 μm e o desvio padrão foi de $\pm 2,3 \mu\text{m}$ que, segundo WELLS (1988), indica uma distribuição granulométrica larga.

O diâmetro médio de partícula fornecido pelo sistema de difração a laser, utilizando-se etanol absoluto como meio de dispersão, foi de 10,51 μm . Esse resultado mostra que o etanol pode ter propiciado um intumescimento de, aproximadamente, 70 % no tamanho médio do PSN, ratificando a inadequabilidade desse sistema para avaliação de amostras passíveis de intumescimento, como observado, anteriormente, para os adjuvantes farmacêuticos (Tabela 11, p. 68).

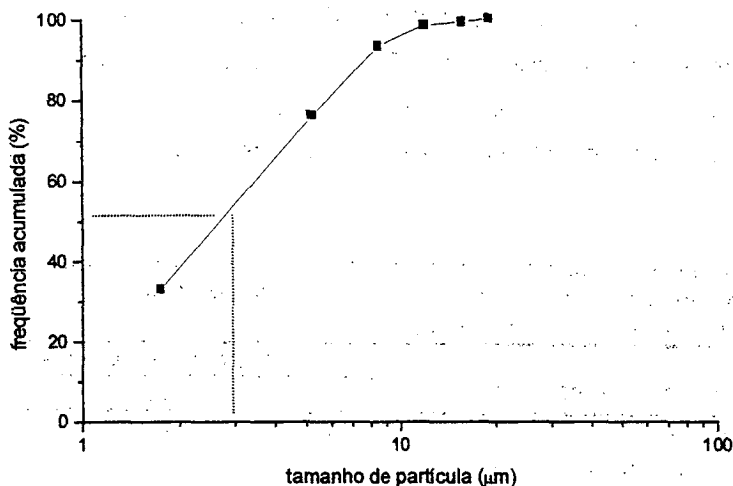


Figura 21: representação gráfica da distribuição granulométrica do produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* e determinação do diâmetro médio (—)

Outra alternativa para analisar os dados de distribuição granulométrica é o emprego da rede de distribuição RRSB, idealizada por Rosin, Rammler, Sperling e Bennett. Essa, através da linearização dos resultados, permite, por extrapolação, calcular o tamanho médio de partícula, assim como estimar a superfície relacionada ao volume (S_v) (LIST e SCHMIDT, 1989; VOIGT, 1993).

Outro método de expressão dos resultados preconizado para análise da distribuição granulométrica das partículas de pós, obtida por microscopia óptica, é o método aritmético, o qual através de cálculos fornece o diâmetro médio das partículas e o desvio padrão granulométrico (LIEBERMAN *et al.*, 1989). Os resultados dessa metodologia estão expressos no anexo 6.

Na tabela 19, estão expressos os resultados das análises granulométricas do produto seco nebulizado. Os métodos empregados, mesmo partindo do mesmo tipo de observação, possuem critérios de avaliação diferentes e, portanto, apresentam valores diferentes. Observa-se que o método aritmético é o que apresenta maior valor para os parâmetros estudados, mas ambos demonstram que o PNS possui

distribuição granulométrica ampla. Quanto à superfície relacionada ao volume, ambos também apresentam valores muito próximos do diâmetro médio, sugerindo esfericidade das partículas, resultado comprovado por microscopia eletrônica. Assim, verifica-se que, embora os métodos de cálculo apresentem resultados diferentes, impedindo comparação, o significado expresso é o mesmo. No entanto, como os resultados, em termos numéricos diferem, torna-se importante a discriminação do tipo de cálculo utilizado para determinação dos parâmetros granulométricos.

Tabela 19: Avaliação comparativa dos resultados obtidos na determinação dos parâmetros granulométricos para o PSN de *Maytenus ilicifolia* por análise em microscopia óptica

parâmetros granulométricos	metodologia de avaliação		
	M1	M2	M3
diâmetro médio (μm)	2,7	4,0	5,2
desvio padrão granulométrico (μm)	$\pm 2,3$	-	$\pm 3,2$
superfície relacionada ao volume	2,2	4,7	-

M1-método gráfico; M2-rede de probabilidade RRSB; M3-método aritmético

O tamanho de partícula do PSN permite classificá-lo como pó finíssimo, segundo a Farmacopéia Brasileira (F. Bras. IV). A avaliação da forma e aspecto da superfície das partículas do produto seco nebulizado foi realizada com auxílio de microscópio eletrônico de varredura e pode ser visualizada na figura 22.

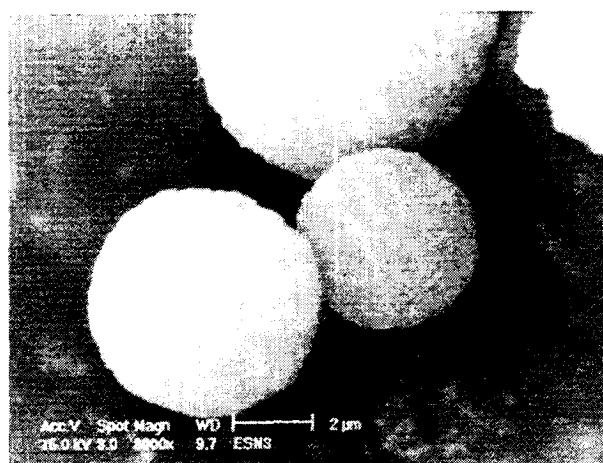


Figura 22: fotomicrografia do produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* (aumento 8000 X)

A fotomicrografia demonstra que o produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* é composto de partículas de forma esférica, com superfície rugosa e porosa. Foi observado, também, que as partículas são ocas, característica de produtos secos por aspersão.

O tamanho e forma das partículas que compõem o PSN determinam as características de fluxo, higroscopicidade, densidades brutas e de compactação, bem como podem fornecer indicação da necessidade de adição de adjuvantes para elaboração de uma forma farmacêutica.

Os resultados da avaliação tecnológica do PSN estão expressos na tabela 20.

Tabela 20: Características tecnológicas do produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia*

Parâmetros	$\bar{X} \pm s; CV\%$
densidade bruta (g/ml)	0,2609 \pm 0,0019; 0,75
densidade de compactação (g/ml)	0,4446 \pm 0,0079; 1,79
fator de Hausner	1,7039 \pm 0,0333; 1,95
índice de compressibilidade (%)	41,298 \pm 1,1347; 2,75
compactabilidade (ml)	121,67 \pm 2,89; 2,37
porosidade (%)	41,52 \pm 0,01; 2,52
ângulo de repouso (°)	54,18 \pm 6,71; 12,39
fluxo	não apresentou escoamento livre

De acordo com os parâmetros analisados, o PSN é um pó pouco denso tanto em situação de ocupação livre de espaço quanto após submetido à vibração. Os valores do fator de Hausner e do índice de compressibilidade indicam deficiências na estabilidade de empacotamento e sugerem problemas de fluxo, demonstrados pela não-espontaneidade de deslocamento, fluidez e movimentação das partículas. O mesmo resultado foi, anteriormente, observado por CARVALHO (1998).

A determinação do comportamento dinâmico de fluxo mostrou que o PSN de *Maytenus ilicifolia* não possui fluxo livre, não havendo escoamento total do pó. Esse resultado pode ser devido às características próprias do material particulado. No entanto, as especificações do equipamento podem também ter interferido no resultado, em especial devido ao tipo e dimensões do funil utilizado, pois o material plástico e o pequeno diâmetro (1,0 cm) do orifício de escoamento, dificultam o deslocamento do pó.

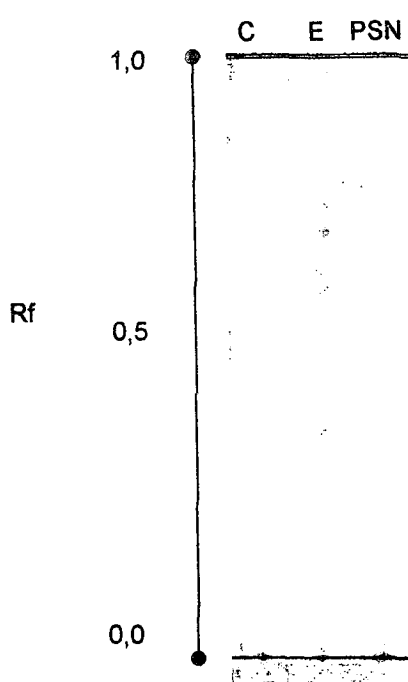


Figura 23: perfil cromatográfico do produto seco nebulizado (PSN) de *Maytenus ilicifolia* (C= catequina, E= epicatequina)

A determinação do teor de taninos no PSN, em virtude desta classe de compostos ser uma das possíveis responsáveis pela ação farmacológica, é de fundamental importância para o estabelecimento da quantidade de PSN correspondente à dose terapêutica (CARLINI *et al.*, 1988).

A análise quantitativa da fração tanante foi realizada seguindo metodologia validada para *Maytenus ilicifolia* por MARTINS (1998), baseada no método espectrofotométrico preconizado pela Farmacopéia Alemã para *Krameria argentea* (DEUTCHES, 1976 e 1986) e pela *Association of Official Analytical Chemists* (AOAC) (HELBRICH, 1990), o qual se fundamenta na precipitação dos taninos com proteína e na medida da absorvância do complexo azul de politungstato formado pela redução do reagente Folin-Denis (ácido fosfotúngstico-fosfomolibdico).

Essa metodologia analítica compreende várias fases e possui diversos fatores que, mesmo após validados, podem interferir nos resultados. Foi tomada, portanto, uma série de cuidados quanto ao procedimento deste método.

A dificuldade de escoamento e instabilidade do PSN quando em estado frouxo, também, podem ser interpretadas pelos dados do ângulo de repouso e da compactabilidade, cujos valores demonstram dificuldades potenciais na capacidade de fluxo, sugerindo, portanto, propriedades deficientes no processamento tecnológico, as quais podem ser atribuídas ao pequeno tamanho particular e às superfícies rugosas das partículas.

Verificou-se que o PSN apresenta alta porosidade aparente e, portanto, um sistema de empacotamento frouxo, o que é característico dos produtos secos obtidos por aspersão (MARTIN *et al.*, 1993).

Visando verificar possíveis alterações na composição química do PSN devidas ao processamento, foi realizada análise qualitativa por cromatografia em camada delgada para taninos.

Optou-se por utilizar as condições cromatográficas desenvolvidas por FRANCO (1990), que empregou o sistema de eluição acetato de etila:ácido fórmico:água (95:95:5), devido à uma melhor resolução das manchas de taninos condensados e à aplicabilidade na avaliação de possíveis degradações do produto. Com este sistema, embora não se consiga diferenciar a catequina da epicatequina, em virtude de ambas apresentarem o mesmo valor de Rf, obtém-se, para o PSN, um perfil cromatográfico definido, o que foi evidenciado e reproduzido em vários trabalhos anteriores (FRANCO, 1990; CARVALHO, 1997; MARTINS, 1998). A figura 23 reproduz a cromatografia em camada delgada do produto seco nebulizado.

Comparando-se a disposição das manchas do PSN obtida neste trabalho com as obtidas por CARVALHO, 1997 e MARTINS, 1998, os quais seguiram o mesmo protocolo metodológico, observou-se não haver alteração no número e na intensidade das manchas, bem como ausência de manchas adicionais.

A solução padrão de pirogalol, após preparo, foi mantida ao abrigo da luz e utilizada, no máximo, 15 min após sua preparação a fim de evitar degradação oxidativa fotoestimulada, característica conhecida para soluções aquosas desta substância (HARTKE e MUTSCHLER, 1987).

Um outro cuidado seguido foi em relação à solução de carbonato de sódio 20 %, a qual foi filtrada sempre que apresentou precipitação, pois do contrário poderia interferir no resultado. Embora a literatura não registre estudos indicando que a filtração da solução de carbonato de sódio possa diminuir sua concentração de maneira a prejudicar a estabilidade do complexo colorimétrico, esta operação foi realizada com um certo receio (BÖHME e HARTKE, 1976; REICHER *et al.*, 1981; HARTKE e MUTSCHLER, 1987).

Na execução dessa metodologia seguiu-se, rigorosamente, o tempo para realização da leitura do complexo colorimétrico (2 minutos após adição da solução de carbonato de sódio 20 %) e limpeza das cubetas entre as leituras, a fim de evitar a formação de uma fina película branca, a qual interfere na medida da absorção (HARTKE e MUTSCHLER, 1987).

O emprego de coeficiente de absorção específica ($A_{1\text{cm}}^{1\%}$) é recomendado nos casos onde a composição química da amostra é indefinida, ou quando a mesma é constituída por misturas complexas de várias substâncias a serem analisadas, (RÜCKER *et al.*, 1988). Sendo assim, o coeficiente de absorção específica calculado, na concentração de leitura de 0,0025 mg/ml e fator de diluição de 20000 para o pirogalol foi $1778,04 \pm 0,008$ AUFS (CV= 0,0004 %).

Os resultados da determinação dos teores da fração tanante (FT) presentes no PSN de *Maytenus ilicifolia* e comparação dos teores obtidos em outro trabalho estão expressos na tabela 21, ressaltando que, tanto a matéria-prima vegetal utilizada como a metodologia empregada na obtenção do PSN por MARTINS (1998) são as mesmas do presente trabalho, não havendo portanto influência da procedência sobre o teor de taninos precipitáveis.

Apesar de não ser possível comparar esses resultados com os obtidos por CARVALHO (1997), em virtude do mesmo utilizar a metodologia da Farmacopéia

Alemã, modificando, apenas, o agente de precipitação de pó-de-pele para caseína e não validando para *Maytenus ilicifolia*, esse autor observou não haver influência do adjuvante de secagem (dióxido de silício coloidal) na quantificação de taninos, o que foi considerado na validação do mesmo método realizada por MARTINS (1998).

Tabela 21: Teores de polifenóis totais (PT), fração não-tanante (FNT) e fração tanante (FT) determinados para o produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* (PSN) e comparação com resultados encontrados na literatura

Autores	A1 (UA) x ± s (CV %)	PT (g%)	A2 (UA) x ± s (CV %)	FNT (g%)	FT (g%)
MARTINS (1998) n=6	0,445 ± 0,020 (4,5)	13,42	0,263 ± 0,040 (15,2)	7,93	5,49
PSN n=5	0,456 ± 0,015 (3,2)	13,36	0,220 ± 0,007 (3,4)	6,46	6,90

A1=absorvância dos polifenóis totais; A2=absorvância da fração não-tanante

A comparação estatística desses resultados mostra que, entre as médias da absorvância dos polifenóis totais (A1), não há diferença estatística significativa ("t" calculado = 1,009; "t" crítico_{α=0,05} = 2,262), no entanto, embora com pequena significância, as médias da absorvância da fração não-tanante são diferentes estatisticamente ("t" calculado = 2,59; "t" crítico_{α=0,05} = 2,571). Observa-se, também, que o presente estudo apresentou menor variação dos valores de absorvância, principalmente, na determinação da fração não-tanante. Tal fato pode ser justificado pela substituição da agitação mecânica pela magnética, favorecendo, possivelmente, uma maior interação entre os taninos e o agente de precipitação.

De forma geral, o PSN apresentou características químicas e tecnológicas semelhantes aos produtos produzidos por CARVALHO (1997) e MARTINS (1998), o que comprova a reprodutibilidade tecnológica do protocolo previamente estabelecido.

4.3 Planejamento Fatorial

O planejamento fatorial do presente trabalho foi estruturado de maneira a avaliar a influência de três classes de adjuvantes nas características tecnológicas dos complexos farmacêuticos e compactos de PSN, produzidos por compressão direta. Elaborou-se um experimento do tipo 2³ tendo como fatores tipo de

desagregante, tipo de lubrificante e tipo de material de carga/aglutinante e, como níveis superior e inferior, um dos dois representantes selecionados das classes de adjuvantes estudadas. (ver marcador apenas a esse trabalho)

Como tipo de desintegrante foram escolhidos o glicolato de amido sódico (GAS) e a croscarmelose sódica (CCS), os quais pertencem à classe dos superdesintegrantes possuindo diferentes origens e correntemente utilizados (LIEBERMAN *et al.*, 1989).

Como lubrificantes foram escolhidos estearato de magnésio (EST) e dióxido de silício coloidal (DSC), os quais apesar de possuírem mecanismo de ação diferente, diminuem o atrito interparticular favorecendo, complementarmente, a lubrificação da formulação.

A celulose microcristalina (CMC) e a lactose (LAC) são adjuvantes multifuncionais, com propriedades aglutinantes e, dependendo da concentração e dos demais componentes da formulação, também desintegrantes. Foram selecionados para constituir o material de carga/aglutinante (MCA) do planejamento fatorial.

A quantidade de produto seco nebulizado, escolhida para estudo no presente trabalho, foi baseada nas pesquisas realizadas por GEOCZE *et al.* (1988) que, testando cápsulas contendo 200 mg de liofilizado de *Maytenus ilicifolia*, em pacientes dotados de úlceras e dispepsia gástrica, obtiveram resultados bastante promissores. Apesar do liofilizado utilizado no ensaio clínico originar-se de uma infusão a 20 %, o trabalho não registra o teor de fração tanante presente no mesmo. No entanto, segundo CARVALHO (1997), o aumento da relação planta:solvente não corresponde, necessariamente, a uma melhoria no rendimento do teor de polifenóis, pelo contrário, pode até ocasionar um decréscimo em virtude da saturação do solvente e precipitação dos complexos pouco solúveis.

Considerando esse fato, a correlação entre o produto seco nebulizado e o liofilizado foi realizada baseada nos resultados obtidos por MARTINS (1998), que quantificou o teor de polifenóis e fração tanante no liofilizado e PSN, ambos partindo de uma infusão a 10 %. Segundo esse estudo, o teor da fração tanante em 200 mg de liofilizado corresponde a, aproximadamente, 375 mg de produto seco nebulizado

contendo 20 % de dióxido de silício coloidal. Assim, foi estabelecida, como dose para cada compacto, a quantidade de 375 mg de PSN, o que corresponde a 25,87 mg de fração tanante.

A massa total unitária de 650 mg foi estabelecida após alguns testes preliminares com variadas concentrações de adjuvantes presentes na formulação (Tabela 2, p. 55).

A formulação I serviu como ponto inicial para o experimento. Nessa, a concentração do PSN correspondeu a 83,3 % da massa total do produto. A formulação originou um complexo farmacêutico altamente higroscópico, muito aderente às ferramentas de compressão e de difícil escoamento. O compacto formado apresentou dificuldade de ejeção da matriz, alta friabilidade e presença de manchas escuras, tais características descartaram, imediatamente, esta formulação.

Essas propriedades podem ser devidas ao alto teor de PSN, pois observou-se que a higroscopicidade, aderência e fluxo do complexo farmacêutico foram muito semelhantes às do PSN isolado, sugerindo assim, a necessidade de aumento da concentração do material de carga/aglutinante presente na formulação, de modo a melhorar tais propriedades.

Na formulação II, aumentou-se a quantidade de material de carga/aglutinante, o qual passou a constituir 37,8 % do complexo. Manteve-se a mesma dose do PSN, representando 57,7 % dessa formulação.

Com essa formulação houve diminuição da higroscopicidade e aderência aos punções, no entanto, os compactos formados possuíam tempo de desintegração muito elevado, aproximadamente 38 min, superior ao máximo permitido pela Farmacopéia Brasileira, que é de 30 min (F. Bras. IV). Em termos de aderência, com ambos lubrificantes testados (estearato de magnésio e dióxido de silício coloidal) houve bons resultados, assim, optou-se em testar outra formulação aumentando-se a concentração de desintegrante e diminuindo-se a de lubrificante, pois este poderia estar influenciando negativamente na desintegração. Como decorrência das propriedades da formulação II, projetou-se nova composição, aumentando a concentração do desintegrante e diminuindo a de lubrificante.

Para a formulação III observou-se um tempo de desintegração de aproximadamente 20 min, no entanto, apenas os comprimidos contendo estearato de magnésio apresentaram lubrificação adequada, pois os possuindo dióxido de silício coloidal continuaram aderindo aos punções. Aumentando-se apenas a concentração de dióxido de silício coloidal (formulação IVb – Tabela 2, p. 55), observou-se diminuição da aderência às ferramentas de compressão e manutenção do tempo de desintegração inferior ao estabelecido na Farmacopéia.

De acordo com os testes preliminares estabeleceram-se como concentrações adequadas de adjuvantes para o planejamento fatorial, a seguinte composição básica do complexo farmacêutico:

PSN.....	375 mg
Desintegrante.....	3 %
Lubrificante.....	1 e 2 %
Material de carga/aglutinante q.s.p.....	650 mg

4.3.1 Características tecnológicas dos complexos farmacêuticos

Após preparação, os complexos farmacêuticos obtidos foram avaliados química e tecnologicamente.

A análise quantitativa da fração tanante nos complexos farmacêuticos foi realizada com a finalidade de verificar a eficiência do processo de mistura. Empregou-se a mesma metodologia utilizada no doseamento do PSN, efetuando-se, também, o doseamento das misturas de adjuvantes, com finalidade de verificar possíveis interferências dos mesmos na técnica de doseamento.

O doseamento das misturas de adjuvantes, sem o PSN, indicou não haver interação desses com o reagente Folin-Denis e carbonato de sódio, não ocorrendo detecção, espectrofotometricamente, de formação do complexo. Desse modo, concluiu-se que as misturas de adjuvantes presentes no complexo farmacêutico não causam interferência na metodologia empregada para o doseamento da fração tanante.

O limite de confiança da determinação do teor de fração tanante no produto seco nebulizado, $\alpha=0,05$, foi $6,90 \pm 0,4384$. Todos os complexos farmacêuticos apresentaram teores médios de fração tanante (Tabela 22) dentro do limite de confiança calculado para o PSN, indicando que a operação de mistura foi eficiente no alcance da homogeneidade do PSN nos complexos farmacêuticos.

Tabela 22: Teor de fração tanante nos complexos farmacêuticos

Complexos Farmacêuticos (CF)	Fração tanante (%) $\bar{X} \pm s; CV \%$
CF 1	6,54 \pm 0,0941; 1,44
CF A	6,23 \pm 0,3977; 6,38
CF B	7,07 \pm 0,4484; 6,34
CF C	7,32 \pm 0,0293; 0,40
CF AB	7,10 \pm 0,0846; 1,19
CF AC	7,28 \pm 0,1766; 2,42
CF BC	6,47 \pm 0,4069; 6,29
CF ABC	7,19 \pm 0,0169; 0,23

A comparação do teor de fração tanante no PSN e nos complexos farmacêuticos pode ser melhor visualizada na figura 24. Observa-se que, embora alguns complexos possuam teor médio superior ao valor médio do PSN, todos se mantêm dentro do limite de confiança de fração tanante presente no PSN. Além disso, nenhum complexo apresentou variação superior à variação da dosagem encontrada para o PSN.

A análise estatística das médias da fração tanante de cada complexo quando comparadas com a do PSN, pelo teste de Student-Newmann-Keuls, demonstrou que nenhum complexo farmacêutico difere estatisticamente do PSN, $\alpha = 0,05$, ratificando a eficiência da operação de mistura.

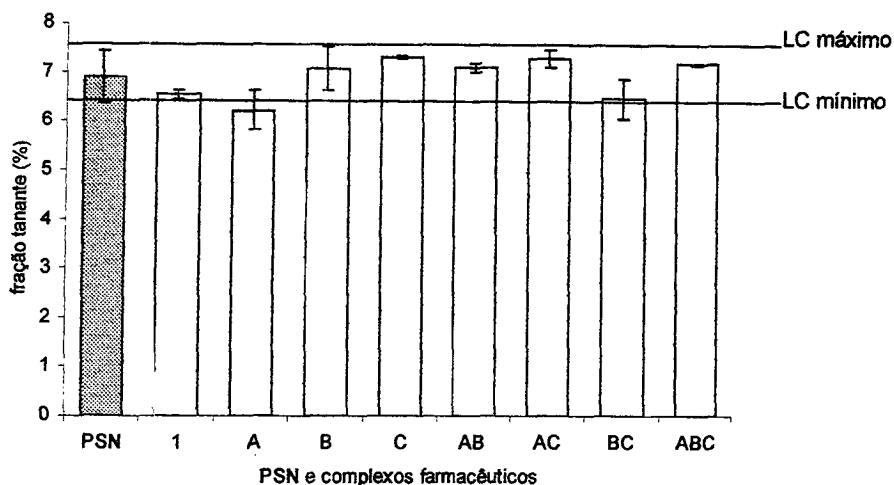


Figura 24: teor de fração tanante no PSN e nos complexos farmacêuticos (LC=limite de confiança para o doseamento de fração tanante no PSN)

Visando avaliar as características tecnológicas dos complexos farmacêuticos (CF) foram determinados os parâmetros de compactação, cujos resultados estão expressos na tabela 23.

Tabela 23: Parâmetros tecnológicos dos complexos farmacêuticos

Complexos Farmacêuticos (CF)	db (g/ml) $\bar{X} \pm s$	dc (g/ml) $\bar{X} \pm s$	FH \bar{X}	IC (%) \bar{X}	C (ml) \bar{X}
CF 1	0,3596 ± 0,0099	0,5360 ± 0,0082	1,49	32,92	75,0
CF A	0,3472 ± 0,0123	0,5461 ± 0,0230	1,57	36,39	83,5
CF B	0,3244 ± 0,0030	0,5267 ± 0,0138	1,62	38,38	91,5
CF C	0,3110 ± 0,0056	0,4961 ± 0,0071	1,59	37,30	105,0
CF AB	0,3210 ± 0,0029	0,5175 ± 0,0078	1,61	37,96	94,0
CF AC	0,3078 ± 0,0006	0,4841 ± 0,0066	1,57	36,41	105,0
CF BC	0,2872 ± 0,0024	0,5001 ± 0,0001	1,74	42,58	115,0
CF ABC	0,2872 ± 0,0024	0,4879 ± 0,0001	1,70	41,14	115,0

db = densidade bruta, dc = densidade de compactação, FH = fator de Hausner, IC = índice de compressibilidade, C = compactabilidade

A avaliação global dos resultados demonstra que, embora os complexos farmacêuticos não apresentem excelentes características de fluxo e compactação, quando comparadas com valores obtidos para o PSN isolado (Tabela 20, p. 86)

houve melhora nas características tecnológicas de compactação, sendo a intensidade dos efeitos dependente da composição de cada complexo farmacêutico.

A análise da variância dos resultados (Tabela 24) demonstra que todos os complexos farmacêuticos apresentam diferenças estatísticas ($\alpha = 0,001$) entre si, para todos os parâmetros estudados, as quais podem ser devidas às características individuais de cada formulação.

A comparação das médias dos parâmetros de compactação, entre CF e PSN, pelo teste de Student-Newman-Keuls, mostrou que as densidades dos complexos farmacêuticos são significativamente, $\alpha = 0,05$, maiores do que as do PSN. Comparando-se o fator de Hausner, o índice de compressibilidade e a compactabilidade, por essa prova estatística, apenas os complexos farmacêuticos BC e ABC não apresentam valores significativamente diferentes do PSN (Tabela 20, p. 86).

Em geral, analisando-se as tabelas 20 e 23, observa-se que as misturas de adjuvantes propiciaram um aumento de densidade do PSN e redução do índice de compactabilidade, que, de 121,67 ml no PNS, variou nos complexos de 75,0 ml a 115 ml, sugerindo que os adjuvantes favoreceram melhora tecnológica nas características de compactação do PSN.

Tabela 24: Resultado da ANOVA dos parâmetros de compactação para os complexos farmacêuticos

Parâmetros	Fcalculado	Fcrítico _(7,16) $\alpha = 0,001$
densidade bruta	51,338	6,46
densidade de compactação	13,599	
fator de Hausner	20,570	
índice de compressibilidade	18,634	
compactabilidade	26,048	

O tipo e intensidade dos efeitos estudados, bem como suas interações sobre as densidades do complexo farmacêutico podem ser visualizados através dos resultados obtidos no delineamento fatorial (Tabela 25).

Tabela 25: Estimativas dos Efeitos (E) e Interações (I) calculados através da forma padrão do planejamento fatorial sobre a densidade bruta e de compactação do complexo farmacêutico

Efeito/Interação	db	dc
E _A	- 0,00475	- 0,00582
E _B	- 0,02645	- 0,00753
E _C	- 0,03975	- 0,03953
I _{A3}	+ 0,00305	- 0,00487
I _{AC}	+ 0,00315	- 0,00628
I _{BC}	+ 0,00425	+ 0,01142
I _{AEC}	- 0,00145	+ 0,00477

Observa-se na tabela 25 que, embora tanto os efeitos principais como suas interações apresentem influência diminuta na resposta estudada, há predominância de uma influência negativa na passagem dos níveis inferiores para os superiores. Esse fato pode ser explicado pelos valores de densidades dos adjuvantes isolados, pois todos os empregados como níveis superiores possuem menores densidades que os do níveis inferiores (Tabela 12, p. 76). Glicolato de amido sódico, estearato de magnésio e lactose, empregados como níveis inferiores, possuem, respectivamente, densidades brutas 37 %, 29,8 % e 85,2 % maiores do que os adjuvantes das classes correspondentes utilizados como nível superior, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal e celulose microcristalina. As densidades de compactação foram, seguindo a mesma avaliação, 31,6 %, 90,1 % e 43,5 % mais elevadas.

Os resultados descritos na tabela 25 representam apenas indicadores de tendência, necessitando de comprovação estatística. Para tanto, num experimento fatorial replicado cada experimento é repetido um número determinado de vezes, e assim, a estimativa do erro experimental pode ser feita com maior precisão através da dispersão dos dados. Quando o experimento não é replicado, o modelo assume que alguns efeitos e interações têm valor insignificante podendo ser combinados para dar o erro experimental. Alternativamente, resultados muito baixos no cálculo da média dos quadrados podem ser combinados para este propósito. Naturalmente, suposições incorretas podem ser feitas e fatores e interações verdadeiramente significantes podem ser assumidas como zero (ARMSTRONG e JAMES, 1990). O

método proposto por Daniel (1959)* constitui um meio sensível para superar este problema e consiste em representar os efeitos estimados em rede de probabilidade normal. Os efeitos não importantes distribuem-se normalmente com média igual a zero, tendendo a situar-se ao longo de uma reta nesse gráfico, enquanto os efeitos significantes, com médias distintas de zero, não se situam ao longo dessa reta (MONTGOMERY, 1991).

Para determinar o erro experimental segundo o método de Daniel (1959)*, os efeitos estimados foram ordenados por intensidade (Tabela 26) e representados em rede de probabilidade normal (Figura 25).

Tabela 26: Dados para a determinação dos efeitos e interações não importantes

Ordem (j)	db		dc		P _j =(j-0,5)/7
	efeito	Estimação	efeito	Estimação	
7	BC	0,00425	BC	0,01142	0,9286
6	AC	0,00315	ABC	0,00477	0,7857
5	AB	0,00305	AB	-0,00487	0,6429
4	ABC	-0,00145	A	-0,00582	0,5000
3	A	-0,00475	AC	-0,00628	0,3571
2	B	-0,02645	B	-0,00753	0,2143
1	C	-0,03975	C	-0,03953	0,0714

P_j=probabilidade normal; j=ordem do experimento

Os gráficos de probabilidade normal dos efeitos estimados (Figura 25), demonstram que, para a densidade bruta, apenas os efeitos B (lubrificante) e C (MCA) são importantes e, para a densidade de compactação, merecem interpretação o efeito C e a interação BC. Portanto, os efeitos e as interações considerados como não significantes foram combinados de modo a que sua média aritmética servisse como erro experimental para realização da ANOVA.

A análise da variância do planejamento fatorial foi realizada através do cálculo da média dos quadrados segundo YATES (1937) (Tabela 7, p. 58). O erro experimental foi calculado pela média aritmética dos quadrados dos efeitos e interações, identificados como não-importantes pelo método de Daniel (1959)* (Figura 25) e assinalados na tabela 27 como não significantes (NS).

* DANIEL, C (1959). *Apud* MONTGOMERY, D.C. *Diseño y análisis de experimentos*. México: Iberoamérica, 1991.

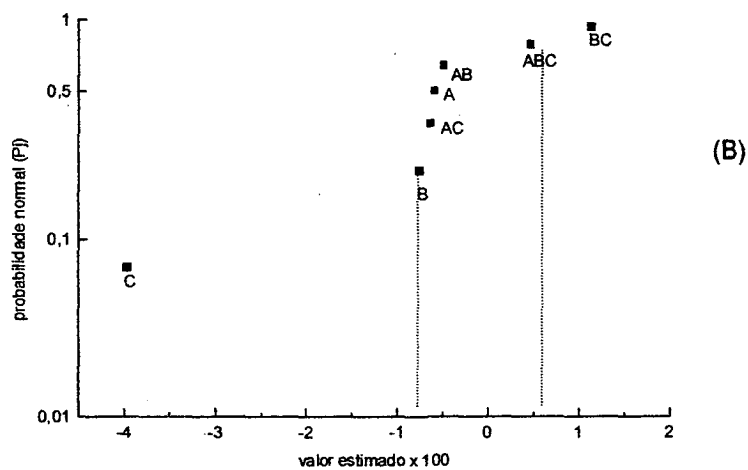
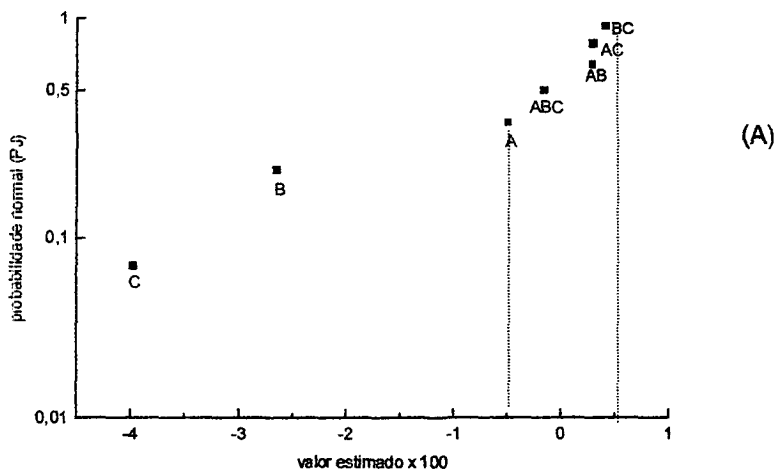


Figura 25: representação gráfica em rede de probabilidade normal dos efeitos estimados a partir da forma padrão do planejamento fatorial sobre as densidades bruta (A) e de compactação (B) dos complexos farmacêuticos

Tabela 27: Análise da variância dos efeitos dos fatores principais e interações para densidades bruta e de compactação dos complexos farmacêuticos

FATOR ANALISADO	gl	db		dc	
		QM	Fcalculado	QM	Fcalculado
<i>PRINCIPAL</i>					
A (desintegrante)	1	0,0000451	NS	0,0000679	NS
B (lubrificante)	1	0,00140	56,5***	0,000113	NS
C(MCA)	1	0,00316	128***	0,00312	44,5***
<i>INTERAÇÃO</i>					
AB	1	0,0000186	NS	0,0000475	NS
AC	1	0,0000198	NS	0,0000788	NS
BC	1	0,0000361	NS	0,000261	3,7
ABC	1	0,00000421	NS	0,0000456	NS
Total	7				
Erro		0,00002478		0,00006	

F_{crítico} (1,5): $\alpha_{0,1}=4,06^*$; $\alpha_{0,05}=6,61^{**}$; $\alpha_{0,025}=16,26^{***}$

O fator que apresentou maior influência tanto na densidade bruta como de compactação dos complexos farmacêuticos foi o C (material de carga/aglutinante), fato esperado, devido à proporção majoritária, aproximadamente 37 %, dessa classe de adjuvante na formulação. Os lubrificantes também influenciaram significativamente, sobre a densidade bruta, sendo que esse efeito foi aproximadamente a metade daquele causado pelo fator material de carga/aglutinante. Deve-se considerar, a fim de ordenar a importância do efeito, que os lubrificantes correspondem a, apenas, 1 a 2 % da formulação. Em ambas respostas estudadas, os efeitos do fator tipo de desintegrante e das interações não se mostraram significativos.

Um outro modo de comprovar o modelo estatístico pode ser realizado pela análise dos resíduos, ou seja, uma prova-diagnóstico que confirma se os efeitos calculados como significantes, pela ANOVA, são realmente os únicos importantes (MONTGOMERY, 1991).

O teste consiste em estimar valores para a variável em estudo, nesse caso densidades, através de equações montadas a partir da média das observações da variável estudada e valor estimado dos efeitos considerados significantes pela análise de variância. Os resíduos são calculados posteriormente pela subtração entre valor observado e valor calculado pelas equações (MONTGOMERY, 1991).

De acordo com a ANOVA, na densidade bruta, os únicos efeitos importantes foram B (tipo de lubrificante) e C (tipo MCA) e, na densidade de compactação,

apenas o efeito de C foi considerado significativo. Se isso for, realmente, verdadeiro as densidades estimadas nos vértices do desenho deverão ser calculadas de acordo com as equações 22 e 23.

$$Y_{db} = 0,3182 + \left(\frac{B}{2}\right)X_2 + \left(\frac{C}{2}\right)X_3 \quad \text{Equação 22}$$

$$Y_{dc} = 0,5118 + \left(\frac{C}{2}\right)X_3 \quad \text{Equação 23}$$

Onde: Y_{db} = valor de densidade bruta estimada, Y_{dc} = valor de densidade de compactação estimada, B = estimativa para o efeito B, e C = estimativa para o efeito C, de acordo com a variável em estudo (Tabela 25, p. 97).

Os números 0,3182 e 0,5118 são as médias dos valores de densidade bruta e de compactação obtidos nos experimentos, respectivamente. X_2 e X_3 assumem os valores de +1 e -1 de acordo com o nível em que se encontram B e C, respectivamente, no experimento.

Os resíduos, quando plotados num gráfico de probabilidade normal, devem distribuir-se ao longo de uma linha reta, para satisfazer as suposições em que se baseia a análise.

Observa-se na figura 26 que tanto os resíduos da densidade bruta quanto da densidade de compactação encontram-se distribuídos aproximadamente ao longo de uma linha reta, confirmando assim que os efeitos considerados como importantes pela ANOVA são realmente os únicos significantes.

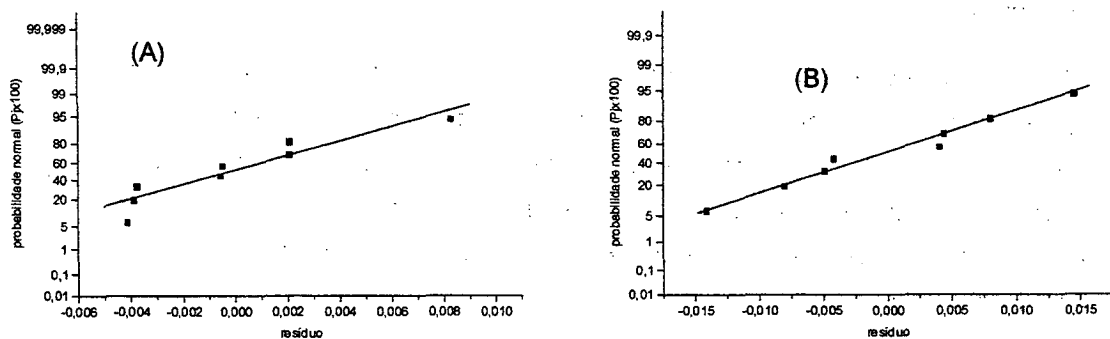


Figura 26: representação gráfica da análise dos resíduos da densidade bruta (A) e de compactação (B)

A influência dos adjuvantes farmacêuticos nas densidades dos complexos farmacêuticos pode ser melhor visualizada na figura 27.

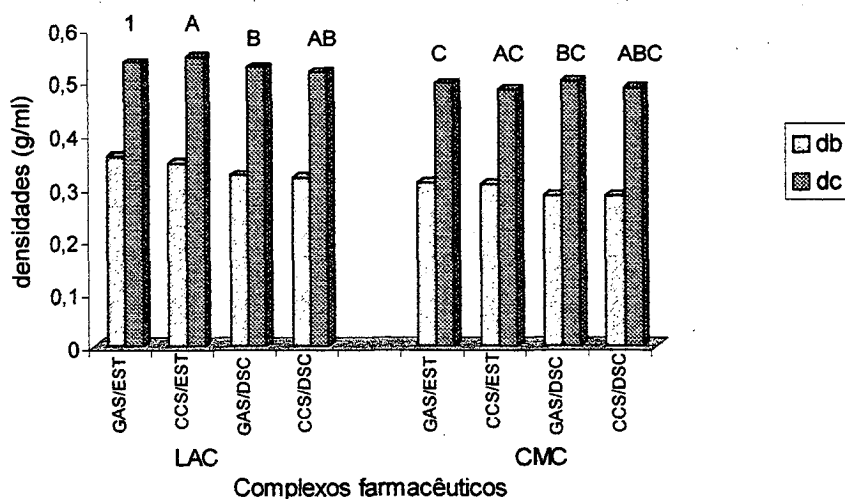


Figura 27: densidade bruta e de compactação dos complexos farmacêuticos

A figura 27 evidencia que os complexos contendo lactose possuem densidade bruta e de compactação cerca de 11,7 % e 7,4 %, respectivamente, maiores que os com celulose microcristalina, justificando o efeito negativo da passagem do nível

inferior (lactose) para o superior (celulose microcristalina) (Tabela 25, p. 97). Verifica-se, também, a pouca influência dos demais adjuvantes nas densidades dos complexos.

Todos os complexos farmacêuticos contendo celulose microcristalina apresentaram valores de db e dc superiores ao dessa matéria-prima isolada (vide Tabela 12, p. 76), enquanto que os contendo lactose apresentaram valores inferiores. Isso pode ser indicativo de que estes adjuvantes sofrem influência dos demais componentes da formulação. Resultado semelhante foi encontrado por GUTERRES (1990).

Com relação ao índice de compressibilidade (IC), verifica-se, através da figura 28, que, de modo geral, a utilização de dióxido de silício coloidal ocasionou um aumento de 10,7 % no valor do IC dos complexos farmacêuticos, em relação aos contendo estearato de magnésio. Este resultado pode ser explicado pelo mecanismo de ação dos lubrificantes, pois o dióxido de silício coloidal provoca um rolamento das partículas sobre si mesmo, enquanto que o estearato de magnésio age diminuindo o atrito particular, através da formação de uma película sobre as partículas (ROBLOT *et al.*, 1983) (Figura 29).

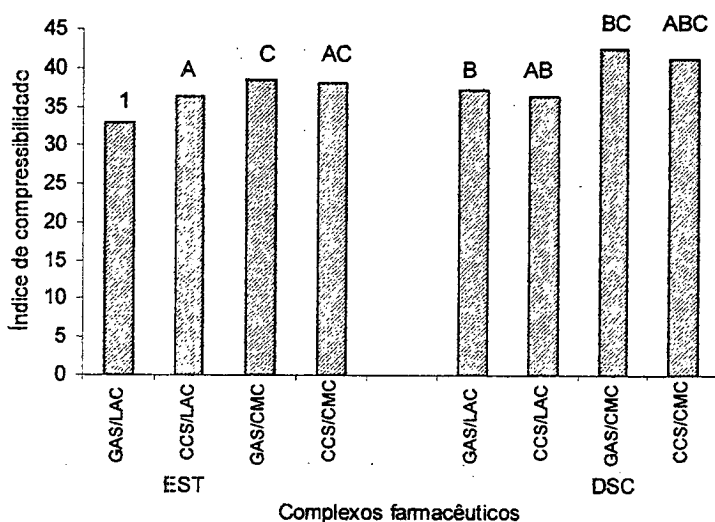


Figura 28: índice de compressibilidade dos complexos farmacêuticos

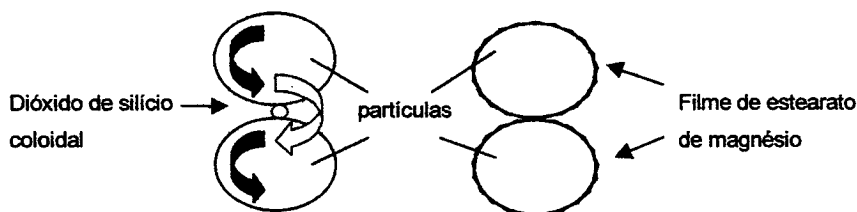


Figura 29: mecanismo de ação lubrificante do dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio

Considerando que o material de carga/aglutinante (MCA) representa cerca de 37 % da formulação e que os demais adjuvantes constituem pequena porcentagem, esperar-se-ia que essa classe de adjuvante fosse o fator decisivo para a compactabilidade dos complexos farmacêuticos, o que foi observado. Isoladamente, a celulose microcristalina possui valor de compactabilidade menor que a lactose, no entanto, analisando-se os dados de compactabilidade dos complexos, representados na figura 30, verifica-se que todos os complexos contendo celulose apresentaram maior valor de compactabilidade do que os contendo lactose. O distinto comportamento de compactabilidade dos adjuvantes, pode estar relacionado ao tamanho, forma e textura diferente das partículas dos dois tipos de MCA estudados.

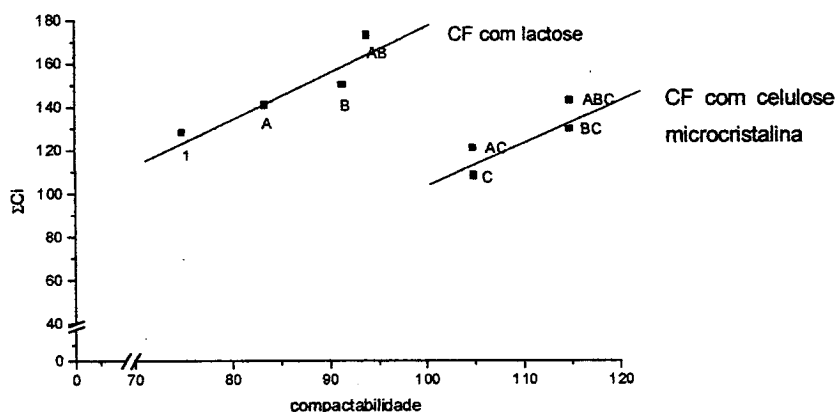


Figura 30: compactabilidade dos complexos farmacêuticos (ΣC_i = somatório das compactabilidades ponderadas dos adjuvantes da formulação)

4.3.2 Produção dos compactos

Objetivando reduzir fontes de variação dos experimentos e obter condições de compressão constantes para todas as formulações, a produção dos compactos foi realizada, inicialmente, utilizando-se um compactador adaptado a uma prensa hidráulica (como descrito na metodologia, item 3.2.3.3.1, p. 59). Nessa máquina, foram mantidos constantes a força de compactação e o tempo de manutenção da força máxima.

O teste de verificação da viabilidade de utilização do compactador adaptado foi realizado comparando-se a variação de altura e dureza dos compactos produzidos por esta máquina com os obtidos por máquina alternativa. O ensaio foi realizado utilizando-se celulose microcristalina em virtude das suas boas qualidades para compressão e também para evitar desperdício de produto seco nebulizado.

Na tabela 28 estão descritas as dimensões e dureza dos comprimidos de celulose microcristalina obtidos no compactador adaptado e na máquina alternativa.

Em ambas as máquinas, os comprimidos foram obtidos por pesagem individual de 450 mg de celulose microcristalina. No compactador adaptado foi empregada uma força de 3 toneladas e na alternativa os punções foram ajustados com penetração de 6 mm do punção superior e abaixamento de 15 mm do punção inferior. Em cada equipamento foram obtidos 12 compactos.

Tabela 28: Dimensões e dureza de comprimidos de celulose microcristalina obtidos em diferentes máquinas de comprimir

Máquina	Díâmetro (mm)	Altura (mm)	Dureza (N)
	$\bar{X} \pm s; CV \%$	$\bar{X} \pm s; CV \%$	$\bar{X} \pm s; CV \%$
Compactador adaptado	13,0 \pm 0,047; 0,36	4,0 \pm 0,341; 8,74	73,7 \pm 2,53; 33,69
Alternativa	15,0 \pm 0,020; 0,13	2,3 \pm 0,011; 0,48	165,0 \pm 1,09; 6,50

Na tabela 28 verifica-se que os comprimidos obtidos no compactador adaptado apresentaram variação de altura e de dureza muito superior à variação obtida na máquina alternativa, inviabilizando o uso do compactador adaptado. Este comportamento anômalo deve estar ligado ao desenho do equipamento. A distribuição heterogênea da força exercida pode ser explicada pelo fato das matrizes

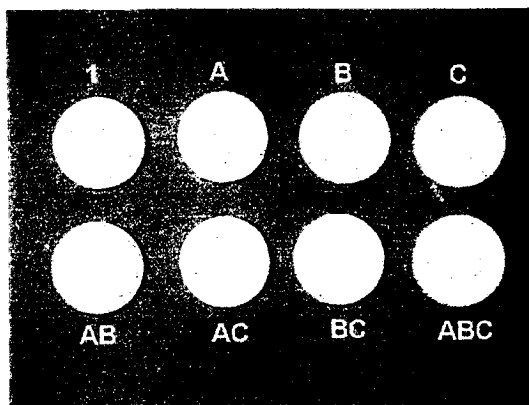


Figura 31: características macroscópicas dos compactos

Na compressão do CF B, a aderência às ferramentas de compressão foi mais intensa que nas duas formulações anteriores, os compactos formados, apesar de possuírem superfícies lisas, apresentaram algumas manchas escuras na superfície. Além disso, as laterais mostraram-se rugosas, indicando um maior atrito com a matriz e gerando dificuldade de ejeção.

O CF AB apresentou alta aderência aos punções e matrizes e grande dificuldade de produzir compactos dentro da faixa de dureza pré-estabelecida, ocorrendo alguns casos de compactos com esfoliamento e laminação. Os compactos apresentaram manchas escuras nas superfícies e laterais rugosas, aspecto favorecido pela grande adesão da formulação às ferramentas de compressão.

O CF C não apresentou aderência às ferramentas de compressão e os comprimidos formados apresentaram coloração homogênea, sem manchas e com superfícies lisas.

Os compactos produzidos pelo CF AC apresentaram aspectos visuais e de comportamento semelhantes aos originados pelo CF C.

O CF BC apresentou certa aderência à matriz, gerando compactos com superfícies lisas com ausência de manchas, mas laterais rugosas, indicando dificuldades de ejeção.

serem acopladas ao corpo de compressão por um sistema de rosca helicoidal, conduzindo a um posicionamento irregular dos punções.

Sendo assim, a produção dos compactos foi realizada em máquina de comprimir alternativa. Para diminuir as fontes de variação, optou-se em manter, durante todo o experimento, a profundidade de penetração do punção superior constante, alterando-se o volume de enchimento de acordo com a densidade de cada complexo farmacêutico, a fim de que todos compactos fossem produzidos com, aproximadamente, a mesma dureza, dentro de uma faixa de aceitação de 46 N a 56 N, a qual foi determinada a partir dos complexos farmacêuticos de maior e menor densidade.

4.3.3 Avaliação dos compactos

A higroscopicidade dos complexos farmacêuticos, ocasionada pelo alto teor de PSN, favoreceu a aderência às ferramentas de compressão, assim, em algumas formulações, houve dificuldade na produção dos compactos. Todos os compactos formados apresentaram coloração amarelo escura, característica do PSN, com particularidades de acordo com a composição de cada formulação. As composições qualitativas e quantitativas das formulações estão descritas na tabela 8, p. 58.

Foi possível observar, macroscopicamente, diferenças na aparência dos compactos, de acordo com os adjuvantes utilizados em cada complexo farmacêutico (Figura 31). A descrição do comportamento dos complexos farmacêuticos e da aparência física dos compactos está discriminada a seguir.

O CF 1 apresentou aderência aos punções e matriz, gerando compactos com integridade física e superfícies lisas, não houve dificuldade de ejeção da matriz e os compactos formados apresentaram coloração homogênea.

A aderência às ferramentas de compressão não comprometeu as características físicas dos compactos obtidos a partir do CF A, que apresentaram superfícies lisas e coloração homogênea.

O CF ABC também propiciou alguma aderência às ferramentas de compressão e os compactos formados apresentaram manchas escuras nas superfícies e laterais rugosas.

Em geral, de acordo com a descrição dos CF e como pode ser visto na tabela 29, as únicas formulações que não apresentaram dificuldade de ejeção da matriz foram as contendo estearato de magnésio. As formulações contendo lactose e dióxido de silício coloidal foram as mais problemáticas, com maior grau de adesão às ferramentas de compressão. A única formulação a apresentar fenômenos de deformação estrutural era formada por croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal e lactose (CF AB).

Tabela 29: Descrição do comportamento de ejeção dos comprimidos da matriz de acordo com a composição dos complexos farmacêuticos (CF)

Laterais rugosas				Laterais lisas			
CF B	CF AB	CF BC	CF ABC	CF 1	CF A	CF C	CF AC
GAS	CCS	GAS	CCS	GAS	CCS	GAS	CCS
DSC	DSC	DSC	DSC	EST	EST	EST	EST
LAC	LAC	CMC	CMC	LAC	LAC	CMC	CMC

Os resultados da avaliação do peso médio e dimensões (altura e diâmetro) dos compactos estão expressos na tabela 30. Observa-se que houve uma pequena variação no peso final dos compactos em todas as formulações. Considerando que os mesmos foram produzidos por pesagem individual do pó, tanto o próprio método manual de produção como a aderência da formulação podem justificar a variação nos pesos dos compactos. Ainda assim, a variação existente, no peso médio, encontra-se dentro do limite permitido na F. Bras. IV, para comprimidos acima de 250 mg, que é de $\pm 5\%$.

A variação da altura dos compactos pode ser decorrência das diferentes densidades dos complexos farmacêuticos.

Tabela 30: Peso médio e dimensões dos compactos

Formulações	Peso médio (mg)	Diâmetro (mm)	Altura (mm)
	$\bar{X} \pm s; CV \%$	$\bar{X} \pm s$	$\bar{X} \pm s$
1	$647,5 \pm 2,2; 0,33$	$15,2 \pm 0,0023; 0,01$	$3,43 \pm 0,0033; 0,10$
A	$643,6 \pm 1,8; 0,28$	$15,2 \pm 0,0028; 0,02$	$3,37 \pm 0,0072; 0,21$
B	$647,5 \pm 1,6; 0,25$	$15,2 \pm 0,0016; 0,01$	$3,45 \pm 0,0058; 0,17$
AB	$643,2 \pm 2,9; 0,45$	$15,2 \pm 0,0033; 0,02$	$3,44 \pm 0,0033; 0,10$
C	$647,8 \pm 1,8; 0,29$	$15,2 \pm 0,0028; 0,02$	$3,75 \pm 0,0025; 0,07$
AC	$646,1 \pm 2,3; 0,36$	$15,2 \pm 0,0065; 0,04$	$3,80 \pm 0,0032; 0,09$
BC	$644,9 \pm 1,4; 0,22$	$15,2 \pm 0,0280; 0,19$	$3,80 \pm 0,0099; 0,26$
ABC	$646,7 \pm 1,6; 0,24$	$15,2 \pm 0,0041; 0,03$	$3,84 \pm 0,0093; 0,24$
TOTAL	$645,9 \pm 1,9; 0,30$	$15,2 \pm 0,0064; 0,04$	$3,61 \pm 0,0056; 0,15$

As condições da máquina de comprimir foram ajustadas de maneira que todos os compactos possuíssem, aproximadamente, a mesma dureza. Devido às características diferentes de cada formulação foi estipulada uma faixa de dureza de 46 a 56 N, na qual todos compactos deveriam estar situados. A faixa de dureza estabelecida para os compactos está dentro do limite mínimo de dureza de 30 N permitido pela F. Bras. IV. A figura 32 ilustra a distribuição de dureza dos compactos de acordo com cada formulação.

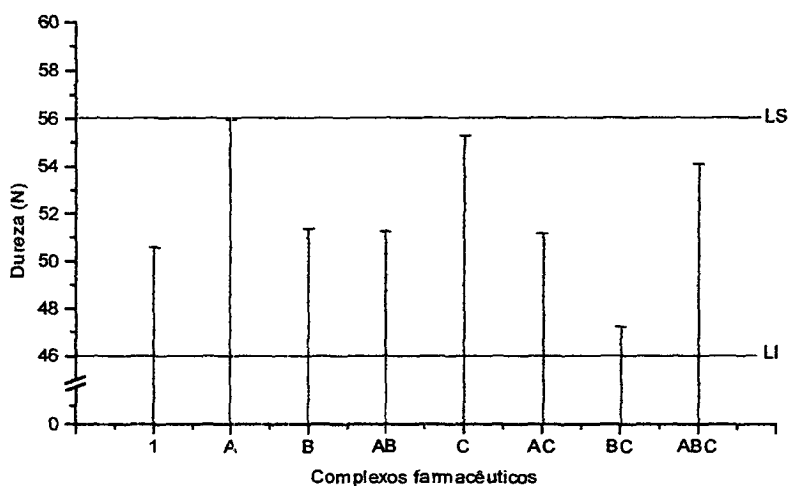


Figura 32: dureza dos compactos (LS = limite superior e LI = inferior)

Devido ao ajuste das condições de compressão a uma faixa de dureza estabelecida, não é possível observar nenhuma correlação entre os parâmetros de compactação dos complexos farmacêuticos e dos adjuvantes com as durezas dos compactos.

A avaliação da friabilidade dos compactos (Figura 33) demonstrou que todos apresentaram resistência à abrasão fora do limite máximo estabelecido pela F. Bras. IV, que considera aceitáveis os comprimidos com perda máxima de 1,5 % do seu peso. Os valores de friabilidade dos compactos estão descritos em tabela no anexo 7.

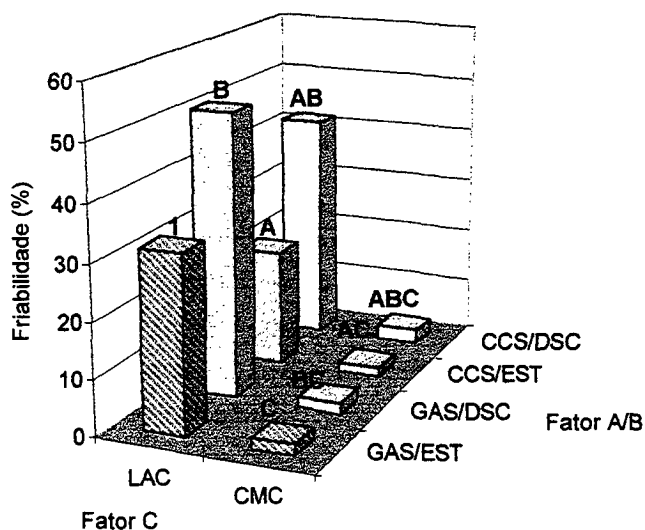


Figura 33: friabilidade dos compactos

Não houve qualquer correlação entre a dureza dos compactos e a friabilidade, sugerindo que a composição em si causou as diferenças. No entanto, verificou-se que os compactos que exibiram maior friabilidade originaram-se das formulações com maiores densidades e menores compactabilidades, contendo, em comum, lactose como material de carga/aglutinante. As formulações compostas por celulose microcristalina mostraram-se mais resistentes à abrasão.

Os resultados demonstram que o tipo de material de carga/aglutinante empregado nas formulações influenciou, decisivamente, na friabilidade dos compactos.

Com o fim de esclarecimento, aplicou-se essa variável como resposta ao planejamento fatorial.

Os efeitos dos fatores estudados (tipo de desintegrante, tipo de lubrificante e tipo de material de carga/aglutinante), bem como suas interações sobre a friabilidade dos compactos, podem ser visualizados através dos resultados obtidos no delineamento fatorial (Tabela 31).

Tabela 31: Estimativa dos efeitos principais (E) e interações (I) calculados através da forma padrão do planejamento fatorial sobre a friabilidade dos compactos

Efeito/Interação	Valor estimado
E _A	- 4,85
E _B	+ 10,225
E _C	- 34,435
I _{AB}	+ 0,555
I _{AC}	+ 5,135
I _{BC}	- 9,755
I _{ABC}	- 0,035

O efeito mais intenso sobre a friabilidade foi causado pelo tipo de MCA (fator C), adjuvante majoritário (Tabela 31). A troca de celulose microcristalina por lactose causou uma diminuição da resistência à abrasão e ao choque nos compactos. No tipo de lubrificante (fator B), a substituição do estearato de magnésio (nível inferior) pelo dióxido de silício coloidal (nível superior), por sua vez, embora sua concentração seja pequena em relação a dos MCA, apresentou efeito somente três vezes menor.

A importância dos lubrificantes sobre a friabilidade dos compactos pode ser melhor avaliada através da influência dos desintegrantes (fator A), que se encontram em concentração semelhante nas formulações. O efeito dessa classe de adjuvante teve intensidade cerca de 50 % menor. Provavelmente, a menor granulometria dos lubrificantes, enfraquecendo os pontos de adesão ou intensificando as zonas de tensão nas bordas dos compactos, seja a responsável pela magnitude deste efeito (MOLDENHAUER *et al.*, 1980).

A significância estatística dos efeitos e das interações foi avaliada através da ANOVA do planejamento fatorial (Tabela 32).

A representação gráfica dos efeitos estimados para a determinação do erro experimental e a ordenação dos mesmos, para construção do gráfico encontram-se no anexo 8.

O gráfico dos efeitos (anexo 8) evidencia que apenas as interações AB e ABC apresentam valores estimados em torno de zero e, portanto, são consideradas como não significantes, logo o erro experimental dessa análise foi calculado pela média aritmética desses dois valores.

A ANOVA mostra que todos os fatores estudados, bem como as interações AC e BC, $\alpha = 0,025$, foram significantes, porém o fator C (MCA), adjuvante de maior proporção na formulação, foi o que apresentou maior significância.

Tabela 32: Análise da variância dos efeitos dos fatores principais e interações para a friabilidade dos compactos

FATOR ANALISADO	gl	Friabilidade (%)	
		QM	Fcalculado
<i>PRINCIPAL</i>			
A (desagregante)	1	47,1420	152***
B (lubrificante)	1	209,1013	676***
C(MCA)	1	2371,538	7670***
<i>INTERAÇÃO</i>			
AB	1	0,61605	NS
AC	1	52,7364	171***
BC	1	190,3201	615***
ABC	1	0,00245	NS
Total	7		
Erro = (AB+ABC/2)	2	0,30925	

$F_{\text{crítico}}(1,2): \alpha_{0,10}=8,53^*$; $\alpha_{0,05}=18,51^{**}$; $\alpha_{0,025}=98,50^{***}$

A análise dos fatores principais no resultado do planejamento fatorial para a friabilidade, devido a todos terem importância significativa, permite inferir que para diminuir a friabilidade dos compactos os adjuvantes a serem utilizados seriam, como desintegrante a croscarmelose sódica (nível superior), como lubrificante o estearato de magnésio (nível inferior) e como material de carga/aglutinante celulose microcristalina (nível superior), correspondendo a formulação AC que, realmente, apresentou-se menos friável (1,7 %) (Figura 33).

As interações secundárias, onde os MCA estão presentes (I_{AC} e I_{BC}), demonstraram que essas também influenciam a friabilidade dos compactos.

A representação gráfica das interações é uma maneira útil para visualização do grau de interação entre os fatores estudados (Figura 34). Quando as retas apresentam-se paralelas, entre si, significa que não há interação entre os fatores.

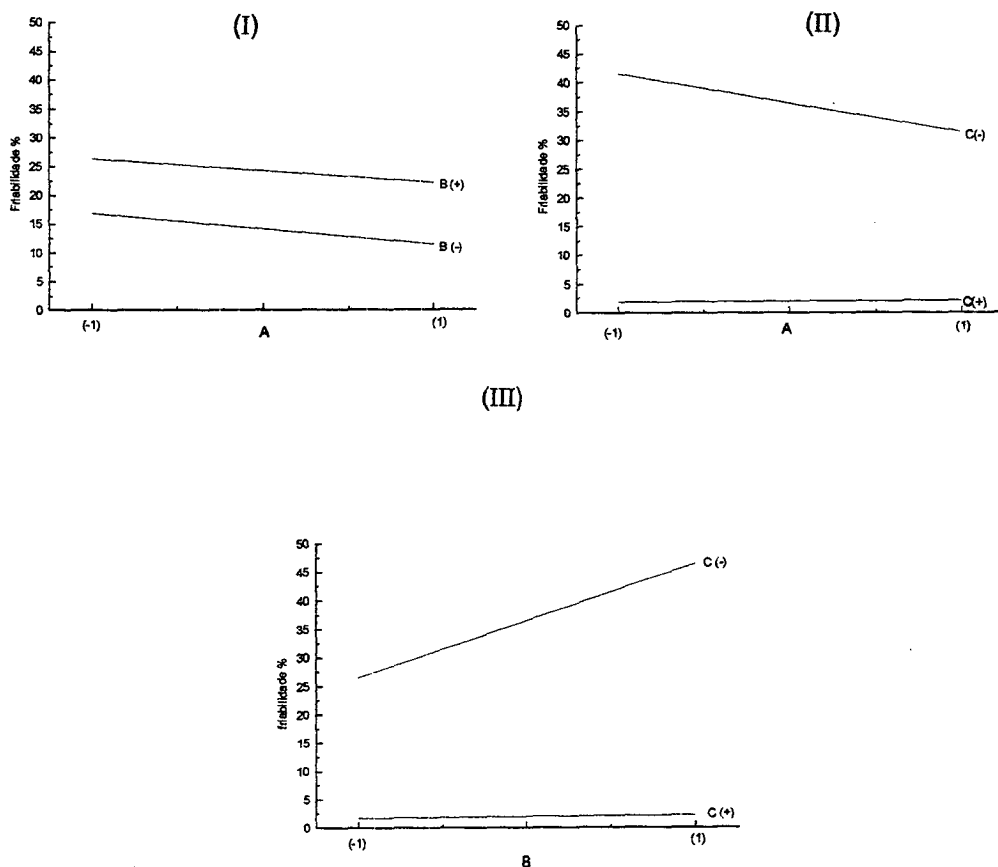


Figura 34: representação gráfica das interações AB (I), AC (II) e BC (III) para o desenho fatorial 2^3 na avaliação da friabilidade

Nas representações gráficas da figura 34, no gráfico I da interação AB, observa-se paralelismo das retas dos efeitos causados pelos tipos de desintegrantes

(A) e de lubrificantes (B), indicando que não há interação entre esses dois fatores. No caso da interação AC, entre tipo de desintegrante (A) e tipo de material de carga/aglutinante (MCA) (C) (gráfico II), nota-se que as retas não são paralelas, sugerindo interação entre os fatores. Nesse caso, quando o MCA da formulação é a lactose (nível inferior, C-), há uma grande influência do tipo de desintegrante (A) utilizado sobre a friabilidade dos compactos, o mesmo não acontecendo com formulações contendo celulose microcristalina (nível superior, C+). Analisando-se a interação BC, entre tipo de lubrificante (B) e MCA (C) (gráfico III), também significativa, verifica-se que o tipo de lubrificante (B) empregado pouco influencia a friabilidade quando na presença de celulose microcristalina (C+), mas age com elevada intensidade quando for utilizado em conjunto com a lactose (C-).

As observações, confirmadas no planejamento fatorial, podem ser visualizadas na figura 35, verificando-se a nítida influência do tipo de lubrificante e tipo de desintegrante sobre as formulações contendo lactose, as quais apresentaram maior friabilidade, com valores variando de 21,2 a 51,2 %.

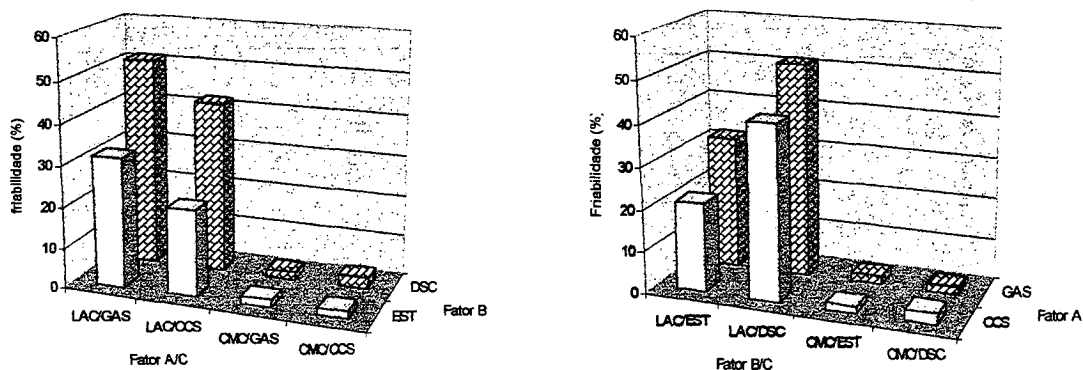


Figura 35: influência do tipo de lubrificante (fator B) e tipo de desintegrante (fator A) sobre a friabilidade dos compactos

A pequena influência do tipo de lubrificante sofrida pela celulose microcristalina pode ser explicada pela sua alta compressibilidade e plasticidade, as quais permitem a adição de lubrificantes, até um certa concentração sem significantes efeitos secundários (SHANGRAW, 1989). A lactose, por sua vez, devido às suas características compressionais, baseadas fundamentalmente num

comportamento de fragmentação, sofre maior influência de adjuvantes com pequena dimensão granulométrica. Estudo de compressão direta, comparando diversos tipos de lactose, mostrou que dependendo da origem desse adjuvante varia o valor de friabilidade. No estudo a α -lactose monoidratada originou produtos com friabilidade superior aos contendo lactose *spray-dried* (HERMAN *et al.*, 1988).

A diferença no mecanismo de compactação dos adjuvantes empregados, também pode ser uma das explicações da lactose, neste trabalho, ter originado compactos mais friáveis do que a celulose microcristalina (LERCK, 1993).

Visando avaliar a influência dos adjuvantes sobre o tempo de desintegração dos compactos, aplicou-se essa variável como resposta ao planejamento fatorial. A figura 36 representa, especificando por formulação, o tempo de desintegração dos mesmos. Os valores do tempo de desintegração dos compactos estão descritos em tabela no anexo 7.

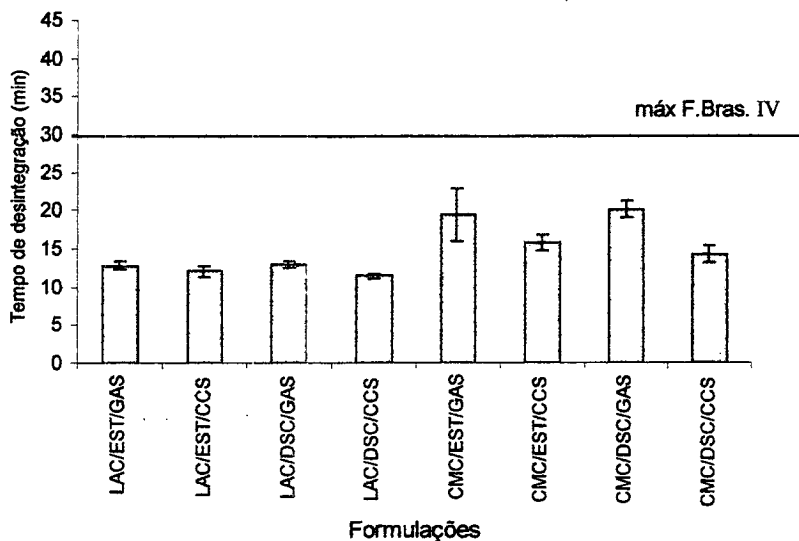


Figura 36: tempo de desintegração dos compactos

Todos os compactos apresentaram tempo de desintegração inferior a 30 min, máximo permitido pela F. Bras. IV, sendo que as formulações contendo lactose tenderam a desintegrar-se mais rapidamente. Todas as formulações contendo croscarmelose sódica tiveram menor tempo de desintegração do que as correspondentes contendo glicolato de amido sódico. Não parece haver a mesma tendência entre dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio.

A ANOVA do tempo de desintegração (Tabela 33) mostra que as formulações apresentam diferenças estatisticamente significantes entre si. No entanto, o teste de Newman-Keuls evidenciou, entre o grupo contendo lactose como MCA, que a formulação 1, A e B são equivalentes, indicando que apenas a formulação AB apresentou tempo de desintegração diferente dentro do grupo. Nos compactos contendo celulose microcristalina foi detectada similaridade somente entre as formulações C e BC, sendo as demais diferentes.

Tabela 33: Análise de variância do tempo de desintegração dos compactos

Fonte de variação	gl	QM	F	Valor P	F crítico	
					$\alpha = 0,05$	$\alpha = 0,01$
Entre grupos	7	66,4283	104,8028**	$1,09 \times 10^{-23}$	2,25	4,44
Erro	40	0,63384				
Total	47					

A estimação dos efeitos dos fatores estudados, bem como de suas interações sobre o tempo de desintegração dos compactos pode ser visualizada através dos resultados obtidos no delineamento fatorial (Tabela 34).

A diminuição do tempo de desintegração de um comprimido representa, tecnologicamente, um efeito positivo. Esperava-se que o tipo de desintegrante (fator A) fosse o fator a ocasionar efeito mais intenso no tempo de desintegração dos compactos. No entanto, o efeito do material de carga/aglutinante (MCA) foi mais pronunciado, o que pode ser justificado por estar em maior concentração na formulação e ser multifuncional. Considerando que o desintegrante representa apenas 3 % da formulação e o MCA, aproximadamente, 37 %, poder-se-ia inferir, através dos valores estimados na tabela 34, que o tipo de desintegrante tem grande influência no tempo de desintegração dos compactos.

Tabela 34: Estimativa dos efeitos (E) e interações (I) calculados através da forma padrão do planejamento fatorial sobre o tempo de desintegração dos compactos

Efeito/Interação	Tempo de desintegração
E _A	- 2,947
E _B	-0,352
E _C	+5,097
I _{AB}	-0,703
I _{AC}	-1,824
I _{BC}	-0,092
I _{ABC}	-0,363

A representação gráfica, bem como a ordenação dos efeitos e interações para composição do gráfico da estimação do erro experimental, podem ser visualizadas no anexo 9.

Verifica-se que o tipo de lubrificante (fator B) e as interações BC e ABC são as que possuem efeitos estimados mais próximos da nulidade, assim foram utilizados, através da sua média aritmética, como erro experimental. Os demais fatores e interações mereceram interpretação.

A ANOVA do planejamento fatorial (Tabela 35) evidencia que apenas o tipo de desintegrante (fator A) e de MCA (fator C), bem como sua interação (AC) são significantes estatisticamente, sendo que o fator C possui intensidade quase duas vezes maior do que A. Deve-se considerar, novamente, que a concentração do desintegrante na formulação é cerca de dez vezes inferior a do MCA e que esse possui também ação desintegrante.

Analisando a figura 37, representação gráfica da interação significativa AC (gráfico I), verifica-se que o tempo de desintegração é mais intensamente influenciado pela alteração do MCA (C) quando o desintegrante for o glicolato de amido sódico (A-) e que a intensidade do efeito é menos pronunciada quando a lactose (C-) estiver presente na formulação.

O paralelismo das retas no gráfico II da interação BC demonstra que o tipo de lubrificante não interage com o tipo de MCA de modo a influir no tempo de desintegração dos compactos. Esta comparação ratifica o fato de que a celulose microcristalina (C+) origina produtos com maior tempo de desintegração. A observação pode ser confirmada na figura 37.

Tabela 35: Análise da variância dos efeitos fatores principais e interações para tempo de desintegração dos compactos

FATOR ANALISADO	gl	Tempo de desintegração (min)	
		QM	Fcalculado
PRINCIPAL			
A (desagregante)	1	17,37	98,64***
B (lubrificante)	1	0,25	NS
C(MCA)	1	51,96	295,06***
INTERAÇÃO			
AB	1	0,99	5,61*
AC	1	6,65	37,77***
BC	1	0,02	NS
ABC	1	0,26	NS
Total	7		
Erro = (B+BC+ABC/3)	3	0,1761	

F_{crítico} (1,3): $\alpha_{0,10}=5,54^*$; $\alpha_{0,05}=10,13^{**}$; $\alpha_{0,025}=34,12^{***}$

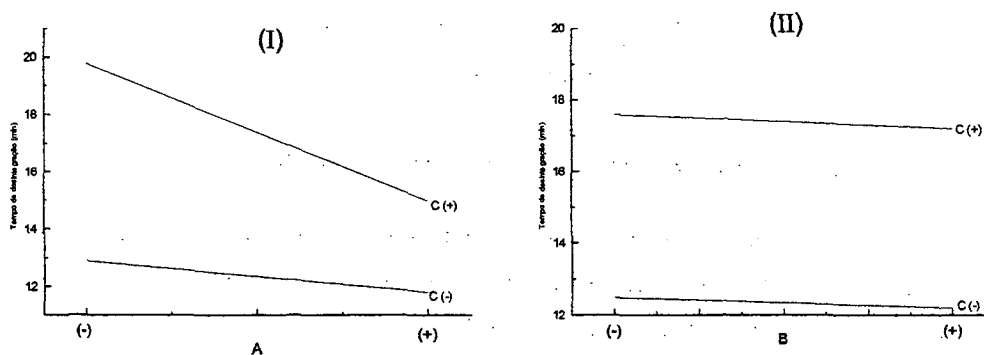


Figura 37: representação gráfica das interações AC (gráfico I) e BC (gráfico II) para o planejamento fatorial 2^3 na análise do tempo de desintegração

Não houve correlação entre dureza e tempo de desintegração, mas comparando-se esse parâmetro com a friabilidade dos compactos (Figura 38), observa-se que, de modo geral, os compactos de lactose, que apresentaram maior friabilidade, tenderam a desintegrar-se mais rapidamente.

Os compactos contendo celulose microcristalina apresentam vantagem sobre os de lactose porque, além de desintegrarem-se dentro de um tempo aceitável, possuem características de friabilidade muito próximas do limite aceitável nos códigos oficiais.

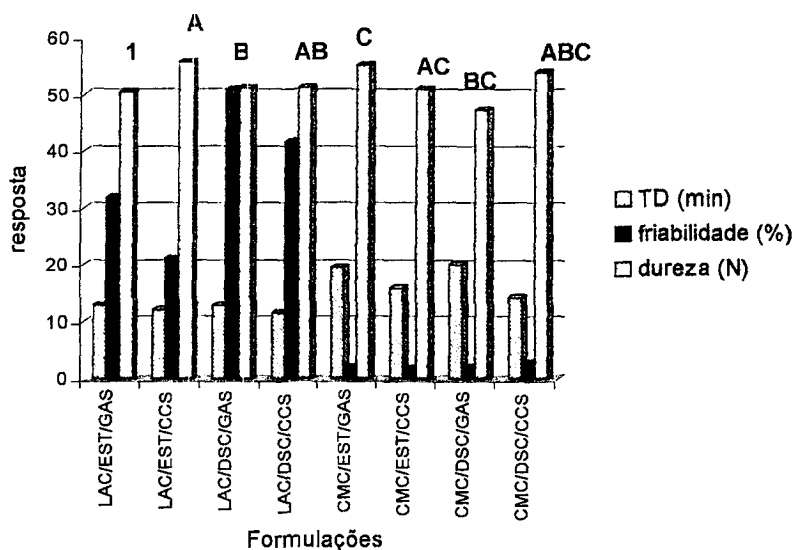


Figura 38: comparação entre friabilidade e tempo de desintegração

A análise qualitativa de taninos e quantitativa da fração tanante foi realizada nos compactos com o objetivo de detetar possíveis alterações químicas, devido ao calor produzido durante o processo de compactação.

O resultado da cromatografia em camada delgada pode ser visualizado na figura 39, onde observa-se que todos os compactos apresentaram perfil cromatográfico semelhante ao PSN, não sendo detectada formação de produtos de degradação.

A comparação entre o teor de fração tanante presente nos compactos e no PSN está representada na figura 40.

Não houve diferença significativa entre os teores médios, $\alpha = 0,05$, demonstrando que o processo de compactação não alterou a constituição polifenólica das formulações.

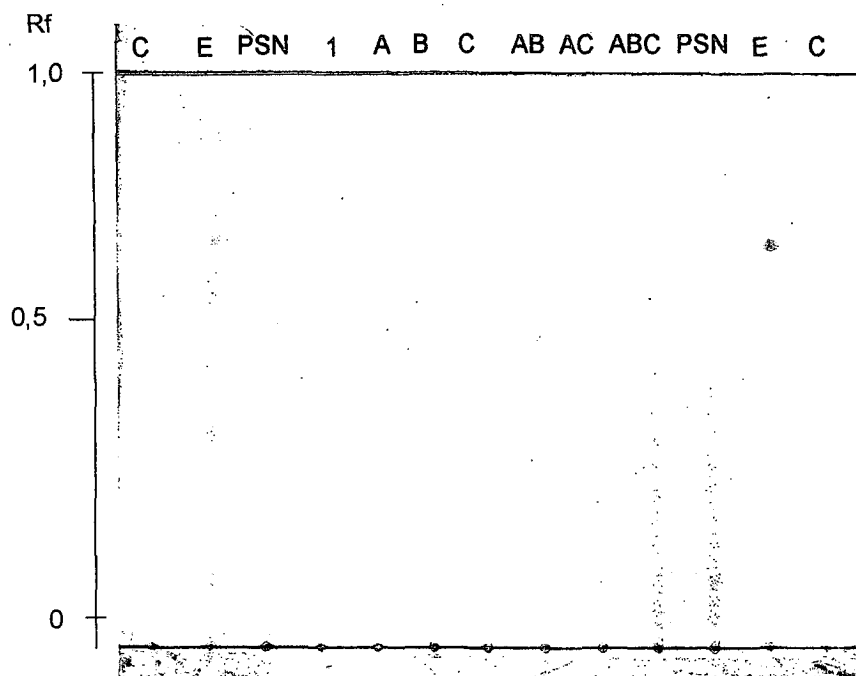


Figura 39: cromatografia em camada delgada dos compactos (C= catequina; E= epicatequina; PSN= Produto seco nebulizado; 1, A, B, C, AB, AC, BC e ABC = compactos)

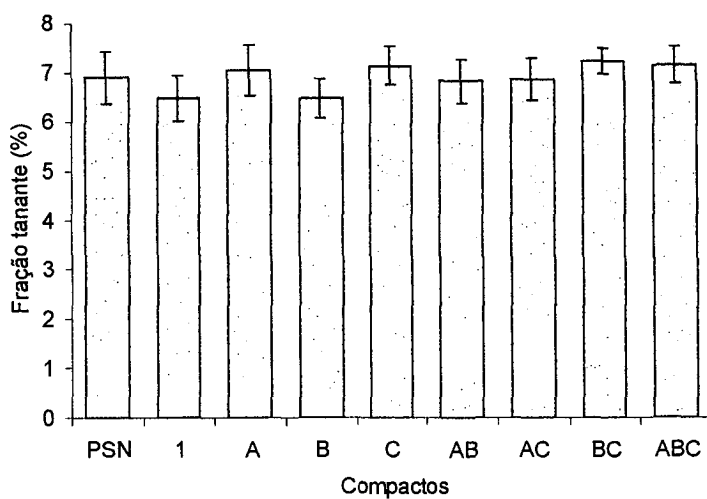


Figura 40: teor de fração tanante no PSN e compactos

O ensaio de liodisponibilidade constitui um dos parâmetros mais importantes para avaliar a qualidade de uma formulação.

A utilização da fração tanante como parâmetro para a determinação da liodisponibilidade dos compactos mostrou-se inviável, principalmente, devido às limitações metodológicas e aumento das possibilidades de erro no início do ensaio de cedência, em virtude das pequenas quantidades liberadas.

Partindo-se do princípio de que o componente ativo presente nos compactos é o PSN e que a dissolução completa deste implicaria, teoricamente, na dissolução, também, dos seus constituintes, optou-se por utilizar, como parâmetro de medida para a avaliação da cedência dos compactos, a espectrofotometria em UV direta do PSN. Para tanto, determinou-se o comprimento de onda de absorção máximo do PSN e, através da construção de uma curva de calibração, verificou-se a viabilidade de utilização desta metodologia de análise.

Na figura 41 está representado o espectro de varredura do PSN, obtido utilizando-se solução aquosa de concentração 0,42 mg/ml e cubetas de 0,1 cm de espessura. Observam-se dois picos máximos de absorção, em 234 e 270 nm. Foi verificado que apenas o pico em 270 nm obedece a lei de Lambert – Beer.

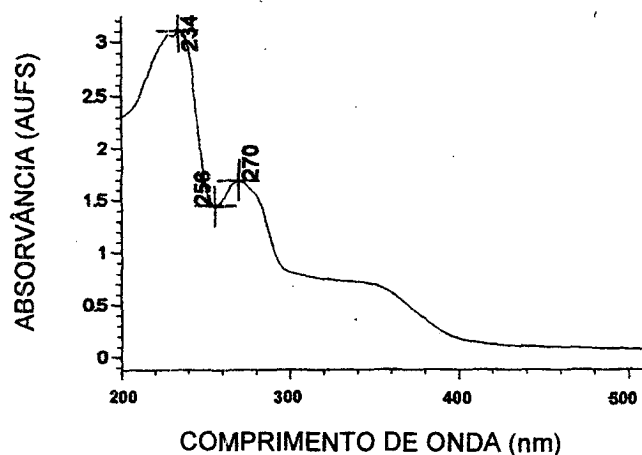


Figura 41: espectro de varredura de solução aquosa do PSN

O estudo de linearidade foi realizado no comprimento de onda de 270 nm, construindo-se uma curva de calibração conforme metodologia descrita no item 3.2.4.8, p. 62. A curva obtida está representada na figura 42.

A análise estatística demonstrou que a curva possui comportamento linear com $r^2 = 0,99965$, de acordo com a equação $y = 0,005711 + 1,79136x$ e limites de confiança para a inclinação de 1,749264 a 1,833466 e para interseção de -0,0021 a 0,013527. O limite de confiança da interseção da reta inclui o zero demonstrando ausência de erro sistemático constante (MONTGOMERY, 1991).

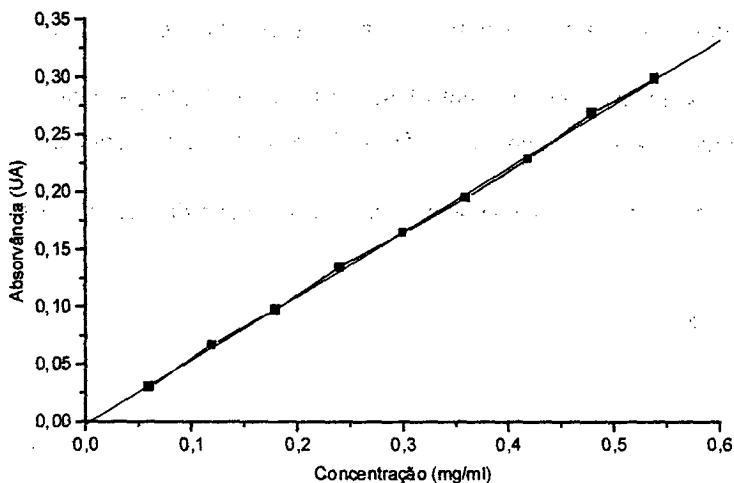


Figura 42: curva obtida a partir de solução aquosa de PSN em diferentes concentrações e extrapolação pelo método dos mínimos quadrados

A avaliação estatística dos resíduos, também, confirma a viabilidade de utilização desta metodologia. No gráfico da figura 43 pode-se verificar ausência de erro sistemático proporcional, pois os resíduos se distribuem, ao longo do eixo das abscissas, totalmente ao acaso.

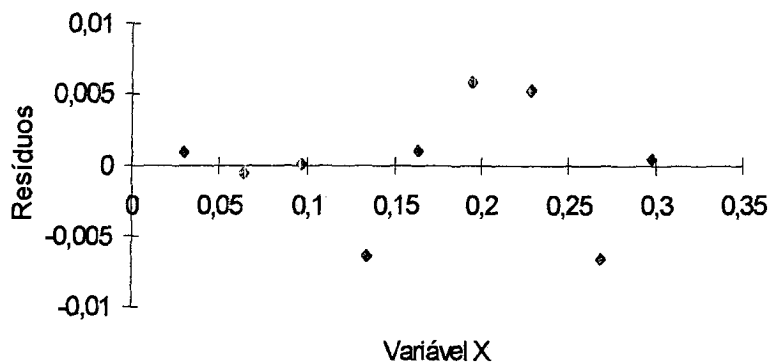


Figura 43: análise dos resíduos da curva de calibração do PSN

Sendo assim, o comportamento linear da curva obtida permitiu a utilização desta metodologia para avaliação do perfil de dissolução dos compactos.

Na figura 44 pode-se visualizar o perfil de dissolução dos compactos.

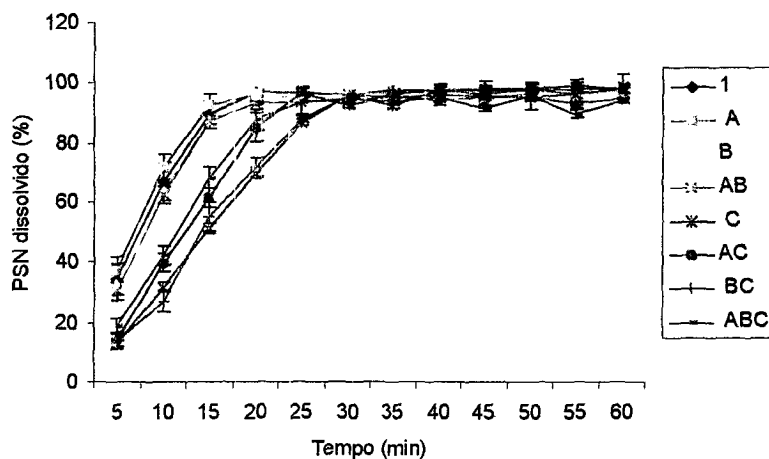


Figura 44: perfil de dissolução dos compactos

Verifica-se na figura 44 que todas as formulações, após 35 min de teste, tinham alcançado o máximo de cedência. No entanto, as formulações contendo lactose, em 20 min de teste, liberaram cerca de 90 % do PSN, enquanto as contendo celulose microcristalina alcançaram esse índice somente após 30 min do início do ensaio.

Pode ser observado, também, uma discreta diferença no perfil de dissolução dos compactos, principalmente, entre o grupo composto por lactose e celulose microcristalina.

A influência da composição das formulações, na faixa até 20 min, pode ser melhor observada até os 15 min iniciais de teste, onde as quatro primeiras formulações, compostas por lactose, liberaram quase o dobro daquelas contendo CMC. No anexo 10, estão listados os percentuais de dissolução para cada formulação.

A comparação da cedência *in vitro* dos compactos pode ser realizada de vários modos, entre eles, através da avaliação do tempo necessário para dissolução de certa proporção, como $t_{50\%}$, percentual total de dissolução no tempo final do ensaio e avaliação das áreas sob a curva (ASC) de dissolução. Porém esses critérios não permitem uma comparação global da dissolução das formulações em teste (DALLA COSTA, 1990, MORETTO, 1999).

A eficiência de dissolução (ED %), definida como a área sob a curva de dissolução até o tempo t , é um parâmetro que apresenta a vantagem de possibilitar, de modo rápido, inferências e comparações das velocidades de dissolução entre várias formulações (SHARGEL e YU, 1993), sendo, portanto, o parâmetro escolhido para análise de cedência dos compactos neste trabalho.

A tabela 36 expressa o resultado das áreas sob a curva (ASC) e eficiência de dissolução (ED%) dos compactos. Observa-se que todas as formulações possuíram eficiência de dissolução acima de 50 %, sendo que a formulação 1 apresentou a maior ED % e a formulação AC a menor.

Tabela 36: Área sob a curva (ASC) e eficiência de dissolução (ED) dos compactos

Formulações	ASC	ED (%)
	$\bar{X} \pm s; CV (\%)$	$\bar{X} \pm s; CV (\%)$
1	3633,21 \pm 121,14; 3,3	60,55 \pm 2,01; 3,3
A	3712,04 \pm 137,56; 3,7	61,87 \pm 2,29; 3,7
B	3563,08 \pm 78,76; 2,2	59,38 \pm 1,31; 2,2
AB	3439,79 \pm 116,01; 3,4	57,33 \pm 1,93; 3,4
C	3058,00 \pm 91,36; 2,9	51,80 \pm 3,09; 5,6
AC	3063,96 \pm 83,13; 2,7	51,06 \pm 1,38; 2,7
BC	3080,46 \pm 22,64; 0,7	51,34 \pm 0,38; 0,7
ABC	3104,29 \pm 108,80; 3,5	51,74 \pm 1,81; 3,5

A análise de variância (Tabela 37) da eficiência de dissolução demonstrou que há diferença significativa, $\alpha = 0,01$, entre as formulações, sugerindo que os adjuvantes presentes nas formulações interferem no tempo de liberação do PSN.

A comparação de médias pelo teste de Student Newman-Keuls revelou que todos compactos contendo celulose microcristalina apresentaram eficiência de dissolução equivalente, porém os contendo lactose diferiram significativamente tanto entre si quanto dos compactos de celulose microcristalina.

Tabela 37: Análise de variância da eficiência de dissolução dos compactos

Fonte de variação	gl	QM	F	Valor P	F crítico	
					$\alpha = 0,05$	$\alpha = 0,01$
Entre grupos	7	127,863	34,3873**	5,49x10 ⁻¹⁵	2,25	4,44
Erro	40	3,7183				
Total	47					

A estimação dos efeitos, obtidos através do delineamento fatorial, dos fatores tipo de desintegrante (fator A), tipo de lubrificante (fator B) e tipo de MCA (fator C), bem como de suas interações, sobre a eficiência de dissolução dos compactos (Tabela 38), demonstrou que a composição croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal e celulose microcristalina ocasionou redução da eficiência de dissolução.

Tabela 38: Estimativa dos efeitos (E) e interações (I) calculados através da forma padrão do planejamento fatorial sobre a eficiência de dissolução

Efeito/Interação	Eficiência de dissolução
E _A	-0,26944
E _B	-1,37327
E _C	-8,29757
I _{AB}	-0,55938
I _{AC}	+0,10104
I _{BC}	+1,47986
I _{ABC}	+1,125

A desintegração do comprimido é geralmente um pré-requisito para uma rápida liberação da substância ativa (PESONEN *et al.*, 1992). Porém, comparando-se os resultados do tempo de desintegração com os da eficiência de dissolução (Figura 45), verifica-se que, apesar dos compactos com menor tempo de desintegração (compactos de lactose) serem também os com maior eficiência de dissolução, não houve relação direta entre tempo de desintegração e eficiência de dissolução, ou seja, a formulação que apresentou menor tempo de desintegração (Formulação AB) não foi a que apresentou maior eficiência de dissolução (Formulação A).

Uma observação semelhante foi relatada por PESONEN e colaboradores (1992) que, testando a influência de diversos tipos de celulose nas características tecnológicas de comprimidos de tolmetina, não verificaram relação direta entre tempo de desintegração e eficiência de dissolução, concluindo que o ocorrido poderia ser devido ao fato de que, apesar dos adjuvantes permitirem a rápida desintegração dos comprimidos, não liberavam a tolmetina para dissolução.

A falta de relação entre tempo de desintegração e eficiência de dissolução pode ocorrer porque o fenômeno de desintegração não significa cedência completa da substância ativa para dissolução (SHARGEL e YU, 1993).

Esses resultados confirmam que o teste de desintegração não é suficiente para predizer, adequadamente, as propriedades de dissolução do comprimido.

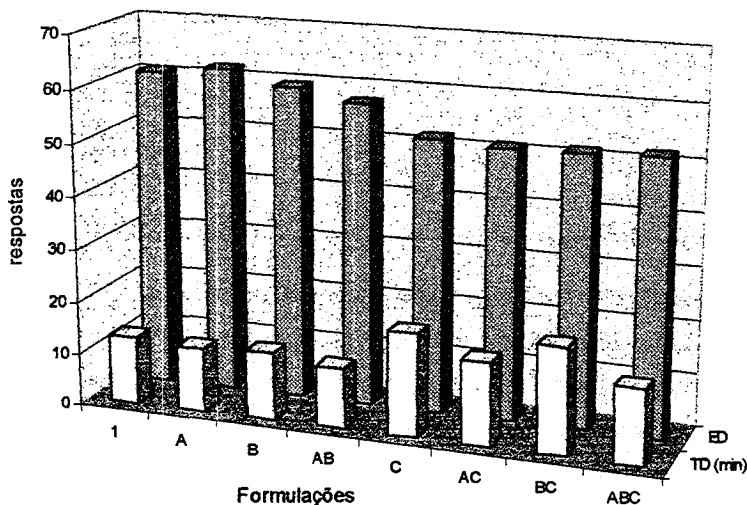


Figura 45: comparação entre o tempo de desintegração e a eficiência de dissolução

Entre os vários fatores que podem influenciar na eficiência de dissolução de uma forma farmacêutica, destaca-se o causado pelos adjuvantes utilizados na formulação, os quais podem afetar a cinética de dissolução da substância ativa, tanto alterando as condições do meio de cedência, como pH e viscosidade, ou através de interações físico-químicas diretas com a própria substância ativa (DALLA COSTA, 1990; MORETTO, 1999).

A influência dos tipos de adjuvantes sobre a eficiência de dissolução dos compactos foi analisada através da ANOVA dos resultados do planejamento fatorial (Tabela 39). A estimação do erro experimental foi realizada através de análise gráfica, cuja figura representativa e valores de origem do gráfico encontram-se no anexo 11.

De acordo com os efeitos dos fatores e interações estimados, verifica-se que o tipo de desintegrante (fator A) e as interações entre tipo de desintegrante e lubrificante (AB) e MCA (AC) apresentam respostas muito próximas de zero, sendo a média aritmética desses valores escolhida como erro experimental.

O resultado da ANOVA (Tabela 39) demonstrou que o tipo de material de carga/aglutinante foi a classe de adjuvantes com maior influência sobre a eficiência

de dissolução dos compactos, onde a utilização de celulose microcristalina (nível superior) ocasionou uma redução da eficiência de dissolução em relação aos compactos produzidos com lactose (nível inferior).

Este fato deve estar relacionado com o comportamento destes MCA quando em contato com o líquido de dissolução. Enquanto a lactose é solúvel em água, permitindo assim o rápido contato da água com os componentes a serem cedidos, a celulose microcristalina, praticamente insolúvel, mas com grande capacidade de incorporar água, ao absorver o meio, dificulta o contato direto deste com o PSN (PETROVICK *et al.*, 1991).

PETRY e colaboradores (1998), estudando a biodisponibilidade de cápsulas de gelatina dura contendo teofilina, observaram que a presença de celulose microcristalina conduzia a uma menor liberação da substância ativa em relação às formulações correspondentes contendo manitol, adjuvante de solubilidade semelhante a da lactose.

Tabela 39: Análise da variância dos efeitos dos fatores principais e interações para eficiência de dissolução dos compactos

FATOR ANALISADO	gl	Eficiência de dissolução (%)	
		QM	Fcalculado
PRINCIPAL			
A (desagregante)	1	0,145201	NS
B (lubrificante)	1	3,771714	14,29727**
C(MCA)	1	137,6993	521,9705***
INTERAÇÕES			
AB	1	0,62558	NS
AC	1	0,02042	NS
BC	1	4,37997	16,60296**
ABC	1	2,53125	9,595095*
Total	7		
Erro = (A+AB+AC/3)	3	0,263807	

F_{crítico} (1,3): $\alpha_{0,10}=5,54^*$; $\alpha_{0,05}=10,13^{**}$; $\alpha_{0,025}=34,12^{***}$

Embora com uma menor significância, o tipo de lubrificante (fator B) também mostrou influência na eficiência de dissolução dos compactos. O efeito significativo do tipo de lubrificante na dissolução dos compactos era esperado, pois um dos adjuvantes utilizados é hidrofóbico e, portanto, esperar-se-ia dificuldades na umectação e cedência das substâncias. Particularmente, lubrificantes derivados de ácidos graxos, como o estearato de magnésio, dependendo da concentração

utilizada na formulação, podem sofrer fusão durante a compressão, recobrando as partículas do fármaco com uma camada hidrofóbica e, assim, dificultar a dissolução do mesmo (AIACHE *et al.*, 1983).

No entanto, nas condições empregadas no presente estudo, verificou-se que o dióxido de silício coloidal (nível superior) diminuiu a eficiência de dissolução em relação aos compactos contendo estearato de magnésio (nível inferior).

O tipo de desintegrante utilizado no planejamento fatorial, apesar ser importante para o tempo de desintegração dos compactos (Tabela 35, p. 118) mostrou que não foi significativa para a eficiência de dissolução dos compactos.

A figura 46 ilustra a representação gráfica da interação significativa BC, entre tipo de lubrificante e MCA. Pode-se observar que, quando o material de enchimento está no nível superior (celulose microcristalina, C+), quase não há influência do tipo de lubrificante (B) sobre a ED %. No entanto, quando está no nível inferior (lactose) a ED % é nitidamente influenciada pelo tipo de lubrificante, sendo os melhores resultados obtidos com o lubrificante estearato de magnésio (nível inferior, B-).

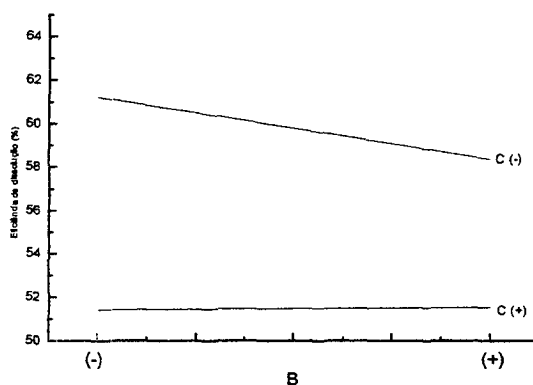


Figura 46: representação gráfica da interação significativa BC para eficiência de dissolução como resposta ao planejamento fatorial 2^3

As análises de resíduos das provas de diagnósticos utilizadas para comprovar os resultados de ANOVA das respostas, friabilidade, tempo de desintegração e eficiência de dissolução, no planejamento fatorial estão nos anexos 11 e 12. Os

gráficos de resíduos obtidos para cada variável estudada confirmam a veracidade dos modelos estatísticos empregados.

A análise da superfície de fratura dos compactos, realizada por microscopia eletrônica, permite identificar todos os componentes presentes nas formulações (Figura 47). As fotomicrografias foram realizadas em aumentos diferentes no intuito de destacar algumas estruturas.

Em todas as formulações é possível verificar a pequena granulometria do PSN, bem como o fato de preencherem os espaços vazios da massa compacta sem sofrerem alteração da sua forma original. Comparando-se os compactos compostos por lactose com os contendo celulose microcristalina, verifica-se que a estrutura fibrosa da celulose permeia toda a matriz, o mesmo não acontecendo com os cristais de lactose que, em algumas formulações estão cobertos pelas partículas de outros adjuvantes e do PSN. Este fato, também, foi evidenciado por LINDEN, 1998.

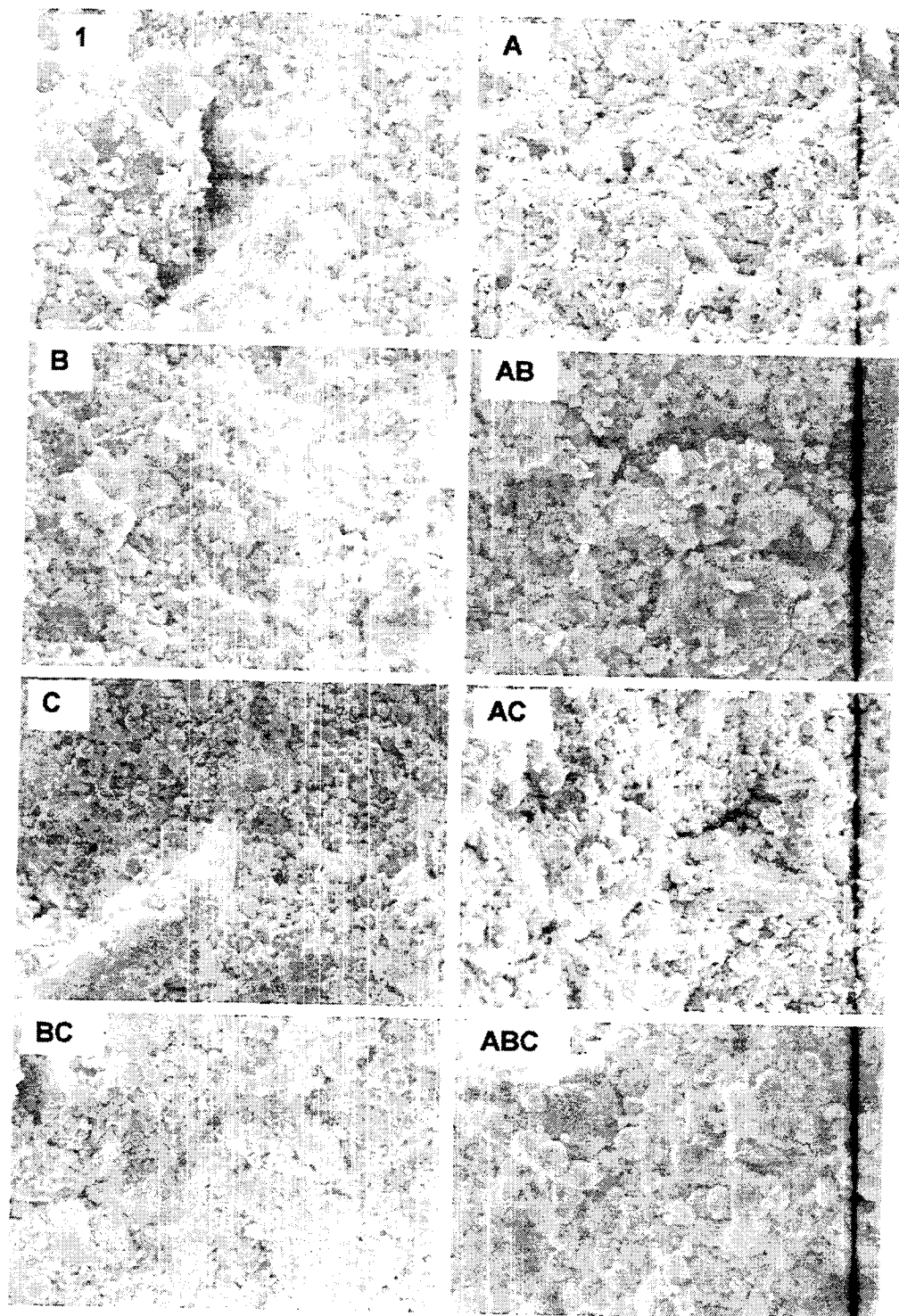


Figura 47: fotomicrografias das fraturas dos compactos (aumentos 1= 1000X; A= 1100X; B= 1200X; AB= 2000X; C= 1500X; AC= 1000X; BC= 1000X; ABC= 2000X)

- O produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* obtido neste trabalho não se mostrou passível de ser transformado em forma farmacêutica comprimido por compressão direta, mesmo com a adição dos adjuvantes estudados. No entanto, é viável produzir, por essa via, compactos com características adequadas a um posterior processamento.
- Os adjuvantes utilizados originaram complexos farmacêuticos com parâmetros de compactação (densidades bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade) tecnologicamente melhores do que o produto seco nebulizado isolado.
- O tipo de material de carga/aglutinante foi a classe de adjuvantes que influenciou, majoritariamente, as características dos complexos farmacêuticos.
- Na compressão dos complexos farmacêuticos, as formulações contendo lactose e dióxido de silício coloidal foram as mais problemáticas, apresentando maior grau de aderência às ferramentas de compressão.
- Os compactos, embora apresentando dureza acima do mínimo permitido pelos códigos oficiais, mostraram-se muito friáveis. Todas as classes de adjuvantes avaliadas apresentaram influência sobre a friabilidade, porém com diferentes intensidades.
- Os compactos produzidos a partir dos complexos farmacêuticos contendo lactose foram os menos resistentes à abrasão.
- Todos os compactos apresentaram tempo de desintegração aceitável. Nesse parâmetro, o tipo de desagregante e material de carga/aglutinante foram os mais influentes. Entre os tipos de desagregantes utilizados a croscarmelose sódica mostrou favorecer a desintegração dos compactos em relação ao glicolato de amido sódico.
- Todos os compactos apresentaram eficiência de dissolução superior a 50 %, no entanto os perfis de dissolução mostraram que os compactos

contendo lactose atingem o máximo de liberação do produto seco nebulizado em um tempo menor que os contendo celulose microcristalina.

- Na eficiência de dissolução o tipo de lubrificante e material de carga/aglutinante foram os mais significantes. A presença de dióxido de silício coloidal e celulose microcristalina apresentaram influência negativa na eficiência de dissolução dos compactos.
- O tipo de material de carga/aglutinante, devido à sua maior proporção na formulação, foi a classe de adjuvantes que mais influenciou nas características do produto compactado.
- Dentre os adjuvantes estudados, o conjunto que mais favoreceu tecnologicamente os compactos contendo alto teor de produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* foi constituído por croscarmelose sódica, estearato de magnésio e celulose microcristalina.
- Não foi detectada alteração da composição do produto seco por nebulização pelas operações de mistura e compressão e pela adição de adjuvantes, pois tanto o perfil cromatográfico como o teor de fração tanante dos compactos foram semelhantes aos do produto seco nebulizado isolado
- As características dos complexos farmacêuticos e dos compactos obtidos indicam o potencial emprego desses como produtos intermediários na obtenção de granulados por via seca.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADOLFSSON, A. e NYSTRÖM, C. Tablet strength, porosity, elasticity and solid state structure of tablets compressed at high loads. *International Journal of Pharmaceutics*, n.132, p. 95-106, 1996.
- AHMED, M.S.; FONG, H.H.S.; SOEJARTO, D.D.; DOBERTAIN, R.H.; WALLER, D.P. High-performance liquid chromatographic separation and quantitation of maytansinoids in *Maytenus ilicifolia*. *Journal of Chromatography*, v. 213, p. 340-344, 1981.
- AIACHE, J.M.; DEVISSAUGUET, J.P.; GUYOT-HERMANN, A.M. *Biofarmacia*. México: Manual moderno, 1983.
- AKERELE, O. The Who traditional medicine program: policy and implementation. *International Medicine Newsletter*, v. 1, n.1, p. 1-3, 1985.
- AMARAL, K.M.; PETRY, R.D.; BASSANI, V.L.; PETROVICK, P.R.; GONZÁLES ORTEGA, G. Doseamento do teor de taninos totais em folhas de *Maytenus ilicifolia* Martius Ex Reiss. pelo método de hemoanálise. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 14, 1996, Florianópolis. *Programa e Resumos...* Florianópolis, 1996. p.69.
- ANDRÈS, C.; NDIAYE, A.; THOMAS A.; TROMELIN, B.; CHILLOT, B.; POURCELOT, Y. Influence of the parameters molecular structure and granularity on the compactibility of a powder. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 21, n. 16, p. 1875-1885, 1995.
- ANTONY, P.J. e SANGHAVI, N.M. A new disintegrant for pharmaceutical dosage forms. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 23, n. 4, p. 413-415, 1997.
- ARENAS, P. e MORENO AZORERO, R. Plants of common use in paraguayan folk medicine for regulating fertility. *Economic Botany*, v. 31, p. 298-301, 1977.
- ARMSTRONG, N.A. Functionality related tests for excipients. *International Journal of Pharmaceutics*, n. 155, p. 1-5, 1997.
- ARMSTRONG, N.A. e JAMES, K.C. *Understanding experimental design and interpretation in pharmaceutics*. Chischester: Ellis Horwood, 1990.
- AZORERO, R.M. e SCHVARTZMAN, J.B. 269 plantas medicinales utilizadas, para regular la fecundidad en algunos paises de Sudamerica: *Obstetricia y Ginecologia Latino Americanas*, (set/out), p. 335-348, 1975.
- BARRICHELO, J.M. *Esferonização em turbina de drageamento: uma comparação entre as celuloses microcristalina Avicel® PH101 e Microcel MC101*. Porto Alegre: UFRGS, Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 1995. Dissertação de mestrado
- BASSANI, V.L. *Valorization de formes galéniques végétales desalcoholisation et concentration de solutions extractives sur membrane d'osmose inverse*. Montpellier: Faculté de Pharmacie, 1990. Tese de Doutorado.

- BATE-SMITH, E.C. Haemanalysis of tannins: the concept of relative astringency. *Phytochemistry*, v. 12, p. 907-912, 1973.
- BERNARD, H.H. e WASICKY, M. Algumas pesquisas sobre "espinheira-santa" ou "cancerosa" *Maytenus ilicifolia* Martius, usada como remédio popular no Rio Grande do Sul. Santa Maria: Universidade do Rio Grande do Sul, Centro de Pesquisas Bioquímicas da Faculdade de Farmácia e Medicina de Santa Maria, 1959. 46 p.
- BLASCHECK, W. Cellulose, ein interessanter Grundstoff für die pharmazeutische Nutzung. *Pharmazie*, v.19, n.2, p. 73-81, 1990.
- BÖHME, H. e HARTKE, K. (Hrsg.) *Europäisches Arzneibuch, Band I und II, Kommentar*. Stuttgart: Wissenschaftliche, 1976. p.1114-1118.
- BOLHUIS, G.K.; VAM KAMP, H.V.; LERK, C.F.; SESSINK, G.M. On the mechanism of action modern disintegrants. *Acta Pharmaceutica Technologica*, v. 28, n. 2, p. 111-114, 1982.
- BOLHUIS, G.K. e ZUURMAN, K. Tableting properties of experimental and commercially available lactose granulations for direct compression. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 21, n.18, p. 2057-2071, 1995.
- BONATI, A. Problems relating to the preparation and use of extracts from medicinal plants. *Fitoterapia*, v. 1, p. 5-12, 1980.
- BORRIS, R.P. Natural products research: perspectives from a major pharmaceutical company. *Journal of Ethnopharmacology*, n.51, p. 29-38, 1996.
- BOS, C. E.; BOLHUIS, G.K.; LERK, C.F.; BOER, J.H. DE; DUIVEVELD, C.A.A. The use of factorial design to evaluate the physical stability of tablets prepared by direct compression I. A new approach based on the relative change in tablet parameters. *European Journal of Pharmacy and Biopharmacy*, v. 37, n. 4, p. 204-209, 1991.
- BOSSOLANI, M.P.; TORRES, L.M.B. GONÇALO, M. C.; LAPA, A.J.; SOUCCAR, C. Mecanismos envolvidos na atividade antisecretora ácida gástrica de frações semipurificadas de *Maytenus ilicifolia* Martius (espinheira-santa). In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 15, 1998, São Paulo. *Programa e Resumos...Águas de Lindóia*: 1998. p.97.
- BOYD, M.R. The position of intellectual property rights in drug discovery and development from natural products. *Journal of Ethnopharmacology*, n.51, p. 17-27, 1996.
- BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária, Portaria nº 10 de 30 de janeiro de 1992. Proíbe o uso do *Symphytum officinale*, o confrei ou consóida, como uso terapêutico. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, 1992.

- BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária, Portaria nº 6 de 31 de janeiro de 1995. Regulamenta o registro de produtos fitoterápicos no Brasil. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, 1995.
- BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária, Portaria nº 1.029 de 21 de dezembro de 1998. Proposta de regulamento técnico sanitário sobre registro de produtos fitoterápicos. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, 1998.
- BRITISH Pharmacopeia 1980. 13 ed., London: Her Majesty's Stationery Office, 1980.
- BROADHEAD, J.; ROUAN, S.K.E.; RHODES, C.T. The spray-drying of pharmaceuticals. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 18, n. 11-12, p. 1169-1206, 1992.
- BRUNETON, J. *Eléments de phytochimie et de pharmacognosie*. 2. ed., Paris: Lavosier, 1993. p. 113-335.
- CARLINI, E. A. e BRAZ, S. Efeito protetor do liofilizado obtido do abafado de *Maytenus sp.* (espineira-santa) contra a úlcera gástrica experimental em ratos. In: CARLINI, E.L.A. (coord.) *Estudo da ação antiúlcera gástrica de plantas Brasileiras (Maytenus ilicifolia "espineira-santa" e outras)*. Brasília: CEME, AFIP, 1988. p. 21-35.
- CARLINI, E.A. e FROCHTENGARTEN, M.L. Toxicologia clínica (Fase I) da espineira-santa (*Maytenus ilicifolia*). In: CARLINI, E.L.A. (coord.) *Estudo da ação antiúlcera gástrica de plantas Brasileiras (Maytenus ilicifolia "espineira-santa" e outras)*. Brasília: CEME, AFIP, 1988. p. 67-73.
- CARLINI, E.A.; MACAUBAS, C.I.P.; OLIVEIRA, M.G.M.; BARBOSA, V.P. Toxicologia pré-clínica da espineira-santa *Maytenus ilicifolia*. In: CARLINI, E.L.A. (coord.) *Estudo da ação antiúlcera gástrica de plantas Brasileiras (Maytenus ilicifolia "espineira-santa" e outras)*. Brasília: CEME, AFIP, 1988. p. 49-66.
- CARSTENSEN, J.T.; ERTELL, C.; GEOFFROY, J.M. Physico-chemical properties of particulate matter. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.19, n. 1 e 2, p. 195-219, 1993.
- CARVALHO, E.L.S. *Desenvolvimento de extrato seco nebulizado de Maytenus ilicifolia Martius ex Reiss. (espineira-santa)*. Porto Alegre: Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS. 1997. Dissertação de Mestrado.
- CARVALHO-OKANO, R.M. *Estudos taxonômicos do gênero Maytenus Moleme Mol. (CELASTRACEAE) do Brasil extra-amazônico*. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 1992 (Doutorado em Ciências – Biologia Vegetal).
- CASADEIBAG, J.L.; JACOB, M.; CASSANA, G.; GAUDY, D.; BAYLAC, G.; PUECH, A. Physicochemical and pharmacological properties of spray-dried powder from *Fraxinus excelsior* leaf extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 26, p. 21-216, 1989.

- ÇELIK, M. The past, present, and future of tableting technology. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 22, n. 1, p. 1-10, 1996.
- CEME, *Programa de pesquisa de plantas medicinais*. Brasília: CEME, 1994.
- COIMBRA, R. e SILVA, E. D. da. *Notas de fitoterapia*. 2ª ed., Rio de Janeiro: Laboratório Clínico Silva Araújo, 1958. p. 182.
- CRIPPA, F. Problems of pharmaceutical technics with plant extracts. *Fitoterapia*, v. 6, p. 257-263, 1978.
- CUNHA, L.H.; TEIXEIRA, K.C.; OLIVEIRA, M.A.; OLIVEIRA, M.V.; PIANETTI, G.A.; MOREIRA-CAMPOS, L.M. Perfil de dissolução de comprimidos de cloropropamida armazenados sob calor úmido. *Farmácia e química* (São Paulo), v. 31, n. 1, p. 45-48, 1998.
- DA ROSA, S.G.T. *Caracterização das sementes de Maytenus ilicifolia Mart. ex Reiss., espinheira –santa, e viabilidade de sua propagação sexuada*. Poto Alegre: Programa de Pós-Graduação em Agronomia-Fitotecnia, UFRGS, 1994. Dissertação de Mestrado.
- DA SILVA, D.M. *Análise da adequação das propagandas de medicamentos disponíveis em balcões de farmácias e drogarias de Porto Alegre*. Porto Alegre: Curso de Farmácia, UFRGS, 1999. Monografia de Conclusão da Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia.
- DALLA COSTA, T. C. T. *Comparação da biodisponibilidade de comprimidos de aminofilina*. Porto Alegre: Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS. 1990. Dissertação de Mestrado.
- DALLA TORRE, E.A.; MORI, S.; MESIAS, S.V.; BOSSOLANI, M. P.; LIMA-LADMAN, M.T.; LAPA, A.J.; SOUCCAR, C. Efeitos dos extratos aquosos de *Maytenus ilicifolia* Mart e *Scoparia dulcis* L. na lesão gástrica crônica. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 15, 1998, São Paulo. *Programa e Resumos...* Águas de Lindóia: 1998. p.98.
- DANISH, F.Q. e PARROT, E.L. Effect of concentration and size of lubricants on flow rate of granules. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 60, n. 5, p. 752-754, 1971.
- DAVIES, L. *Efficiency in research, development and production: the statistical design and analysis of chemical experiments*. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 1993.
- DE PAULA, I.C. *Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato seco nebulizado de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Compositae - marcela*. Porto Alegre: Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, 1997. Dissertação de Mestrado.
- DELACOURT, A.; GUYOT, J.C; COLOMBO, P.; CATELLANI, P.L. Effectiveness of lubricants and lubrication mechanism in tablet technology. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 21, n. 19, p. 2187-2199, 1995.

- DELACOURT, A.; PREDELLA, P.; LETERME, P.; PROVASI, D.; COLOMBO, P.; CONTE, U.; CATELLANI, P.L.; GUYOT, J.C. A method for quantitative evaluation of the effectiveness of the lubricants used in tablet technology. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 19, n. 9, p. 1047-1060, 1993.
- DEUTSCHER Institut für Normung (Hrsg.) *DIN 66145 Normen - Partikelmesstechnik*, 3. Aufl., Berlin, Köln: Beuth, 1990.
- DEUTSCHES Arzneibuch. 8. Aufl., Frankfurt: Govi-Deutscher Apotheker, 1976.
- DEUTSCHES Arzneibuch. 9. Aufl., Frankfurt: Govi-Deutscher Apotheker, 1986.
- DOELKER, E. Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.19, n. 17 & 18, p. 2119-2141, 1993.
- DOELKER, E.; MASSUELLE, D.; VEUILLEZ, F.; HUMBERT-DROZ, P. Morphological, packing, flow and tableting properties of new Avicel types. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 21, n. 6, p. 643-661, 1995.
- EZAKI, N.; KATO, M.; TAKIZAWA, N.; MORIMOTO, S.; NONAKA, G.; NISHIOKA, I. Pharmacological studies on *Linderae umbellatae* Ramus, IV. Effects of condensed tannin – related compounds on peptic activity and stress – induced gastric lesions in mice. *Planta medica*, v. 51, n. 1, p. 34- 38, 1985.
- FADELLI, S.; FERREIRA, M.C.N.; JURAITIS, E.R.M. Levantamento etnobotânico da região de Londrina - PR. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 14, 1996, Florianópolis. *Programa e Resumos...* Florianópolis, 1996. p. 57.
- FARIAS, M.R.S.; SCHENKEL, E.P.; BERGOLD, A.M.; PETROVICK, P.R. O problema da qualidade dos fitoterápicos. *Caderno de Farmácia* (Porto Alegre), v. 1, n. 2, p. 73-82, 1985.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 3. ed., São Paulo: Andrei, 1977.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed., São Paulo: Atheneu, 1988.
- FARNSWORTH, N.R. Medicinal plants in therapy. *Bulletin of the World Health Organisation*, v. 63, n. 6, p. 965-981, 1985.
- FERREIRA, P.M.; OLIVEIRA, C.N.; ZHAO-HUA, W.; OLIVEIRA, A.B.; VIEIRA, M.A.R. Envolvimento da histamina no mecanismo de ação do extrato bruto das folhas de *Maytenus ilicifolia* (Espinheira-Santa) sobre a secreção gástrica de ácido In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 14, 1996, Florianópolis. *Programa e Resumos...* Florianópolis, 1996. p.106.
- FERRERO, C.; MUÑOZ, N.; VELASCO, M.V.; MUÑOZ-RUIZ, A.; JIMÉNEZ-CASTELLANOS, R. Disintegrating efficiency of croscarmellose sodium in a direct compression formulation. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 147, p. 11-21, 1997.

- FRANCO, S.L. *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss.- CELASTRACEAE- proposta tecnológica de macerados. Porto Alegre: Curso de Pós-graduação em Farmácia, UFRGS. 1990. Dissertação de Mestrado.
- GARCIA MARQUEZ, M.A.; MUÑOZ, A.; JIMÉNEZ-CASTELLANOS, M.R. Influence de deux lubrificants (stéarate de magnesium et pruv) dans élaboration de comprimés de quatre antiulcéreux au moyen de la compression directe. *Pharmaceutica Acta Helveticae*, v. 67, n. 2, p. 50-56, 1992.
- GAUDY, D.; PUECH, A., JACOB, M. Rôle de l'adjuvant dans l'optimisation de la production d'un extrait de *Noix vomique*. *Pharmaceutica Acta Helveticae*, v. 66, n.1, p. 5-10, 1991.
- GEOCZE, S.; VILELA, E.P.; CHAVES, B.D.R.; FERRARI, A.P. Tratamento de pacientes portadores de dispepsia alta ou de úlcera péptica com preparações de espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*) In: CARLINI, E.L.A. (coord.) *Estudo da ação antiúlcera gástrica de plantas Brasileiras (Maytenus ilicifolia "espinheira-santa" e outras)*. Brasília: CEME, AFIP, 1988. p. 75-87.
- GONZÁLEZ ORTEGA, G. e SCHMIDT, P.C. Obtención de comprimidos conteniendo extractos atomizados de flor de la pasión (*Passiflora incarnata* L.). *Acta Farmaceutica Bonaerense*, v. 14, n. 3, p. 173-180, 1995.
- GORDON, M.S. CHATTERJEE, B.; CHOWHAN, Z.T. Effect of the mode of croscarmellose sodium incorporation on tablet dissolution and friability. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 79, n. 1, p. 43-47, 1990.
- GUTERRES, S.S. *Influência de adjuvantes sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo hidroclorotiazida*. Porto Alegre: Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, 1990. Dissertação de Mestrado.
- 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.; TOURE, 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.
- HANNA, S.A. Quality assurance. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 15, n. 6 e 7, p. 869 - 894, 1989.
- HARTKE, K. e MUTSCHLER, E. *Deutsches Arzneibuch-9 Kommentar*. Ausgabe 1986. Stuttgart: Wissenschaftliche, 1987. p. 305-307
- HASLAM, E. Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action. *Journal of Natural Products*, v. 59, n. 2, p. 205-215, 1996.
- HELBRICH, K. (ed.) *Official methods of analysis of the association of official analytical chemists*. Association of Official Analytical Chemists. 15.ed., Arlington: AOAC, 1990. v. 2.

- HERMAN, J.; REMON, J.P.; LEFEBVRE, R. BOGAERT, M.; KLINGER, G.H.; SCHWARTZ, J.B. The dissolution rate and bioavailability of hidrochlorothiazide in pellet formulations. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 40, p. 157-160, 1988.
- 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.
- HNATYSZYN, O.; ARENAS, P.; MORENO, R.A.; DINA, R.V.D.; COUSSIO, J.D. Estudio fitoquímico preliminar de plantas medicinales Paraguayas. I. Plantas reguladoras de la fecundidad segun la medicina folklorica. *Revista de la Sociedad Científica del Paraguay*, v. 14, n. 1/2, p. 23-57, 1974.
- ITOKAWA, H.; SHIROTA, O.; IKUTA, H.; MORITA, H.; TAKEYA, K.; ITAKA, Y. Triterpenes from *Maytenus ilicifolia*. *Phytochemistry*, v. 30, n. 11, p. 3713-3716, 1991.
- ITOKAWA, H.; SHIROTA, O.; MORITA, H.; TAKEYA, K. Cangorins F-J, five additional oligo-nicotinated sesquiterpene polyesters from *Maytenus ilicifolia*. *Journal of Natural Products*, v. 57, n. 4, p. 460-470, 1994.
- ITOKAWA, H.; SHIROTA, O.; MORITA, H.; TAKEYA, K.; TOMIOKA, N.; ITAI, A. New triterpene dimers from *Maytenus ilicifolia*. *Tetrahedron Letters*, v. 31, n. 47, p. 6881-6882, 1990.
- ITOKAWA, H.; SHIROTA, O.; ICHITSUKA, K.; MORITA, H.; TAKEYA, K. Oligo-nicotinated sesquiterpene polyesters from *Maytenus ilicifolia*. *Journal of Natural Products*, v. 56, n. 9, p. 1479-1485, 1993.
- JACOB, M.; SOETERANO, S.; PUECH, A.; DURU, C.; CAVAILLES, M.L.; PELLECUER, J. Contribution à l'étude de la stabilité de divers extraits végétaux secs. *Pharmaceutica Acta Helveticae*, v. 59, n. 12, p. 335-338, 1984.
- KAPLAN, M.A.C. Fitoquímica e Fitofármacos. IN: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 14, 1996, Florianópolis. *Programa e Resumos...* Florianópolis, 1996. p.25.
- KOCH, H. *Bewertung der Presseigenschaften pharmazeutischer Wirk- und Hilfsstoffe anhand von Presskraft-Zeit-Kurven*. Marburg: Philips-Universität, 1990. Tese (Doutorado em Farmácia e Bromatologia).
- KUMAR, V. e KOTHARI, S. Effect of compressional force on the crystallinity of directly compressible cellulose excipients. *International Journal of Pharmaceutics*, n. 177, p. 173-182, 1999.
- LANDÍN, M.; MARTÍNEZ-PACHECO, R.; GÓMEZ-AMOZA, J.L.; SOUTO, C.; CONCHEIRO, A.; ROWE, R.C. Effect of batch variation and source of pulp on the properties of microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, n. 91, p. 133-141, 1993.

- LANTZ Jr, R.J. Size Reduction IN: LIBERMAN, H.A.; LACHMAN, I.; SCHWARTZ, J.B. (ed.) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. 2 ed., New York: Marcel Dekker, 1989. v. 2, cap. 3, p. 107-199.
- LE HIR, A. *Farmacía galénica*. Barcelona: Masson, 1995.
- LEINONEN, U.I.; JALONEN, H.U.; VIHervaara, P.A.; LAINE, E.S.U. Physical and lubrication of magnesium stearate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.81, n.12, p. 1194-1198, 1992.
- LERK, C.F. Consolidation and compaction of lactose. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 19, n. 17 e 18, p. 2359 - 2398, 1993.
- LEWIS, D.A. Antiulcer drugs from plants. *Chemistry in Britain*, p. 141-144, 1992.
- LIBERMAN, H.A.; LACHMAN, I.; SCHWARTZ, J.B. (ed.) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. 2 ed., New York: Marcel Dekker, 1989. v. 1, 2 e 3.
- LIMA NETO, S. A. DE. *Determinação das características de intumescimento de adjuvantes*. Porto Alegre: Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, 1996. Dissertação de Mestrado.
- LIMA, O.G.; ALBUQUERQUE, I.L.; COELHO, J.S.; MARTINS, D.G.; LACERDA, A.L.; MACIEL, G.J. Substâncias antimicrobianas de plantas superiores. Comunicação XXXVI. Maitenina, novo antimicrobiano com ação antineoplásica, isolado de Celastraceae de Pernambuco. *Revista do Instituto de Antibióticos*, Recife, v. 9, n. 1/2, p. 17-25, 1969.
- LIMA, O.G.; COELHO, J.S.B.; WEIGERT, E.; ALBUQUERQUE, I.L.; SOUZA, M.A.M. Substâncias antimicrobianas de plantas superiores. Comunicação XXXVI, Sobre a presença de maitenina e pristimerina na parte cortical das raízes de *Maytenus ilicifolia* procedente do Brasil meridional. *Revista do Instituto de Antibióticos*, Recife, v. 11, n. 1, p. 35-39, 1971.
- LINDEN, R. *Desenho estatístico de experimentos e metodologia de superfície de respostas aplicados à obtenção de formas farmacêuticas derivadas de Passiflora edulis*, Porto Alegre: Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, 1998. Dissertação de Mestrado.
- LIST, P.H. e SCHIMDT, P.C. *Phytopharmaceutical technology*. Florida: Boca Raton, 1989.
- LUCK, G.; LIAO, H.; MURRAY, N. J.; GRIMMER, H. R.; WAMINSKI, E.E.; WILLIAMSON, M.P.; LILLEY, T.H.; HASLAM, E. Polyphenols, adstringency and proline-rich proteins. *Phytochemistry*, v. 37, n.2, p. 357-371, 1994.
- MACAUBAS, C.I.P.; OLIVEIRA, M.G.M.; FORMIGONI, M.L.O.S.; FILHO, N.G.S.; CARLINI, E.A. Estudo da ação antiúlcera gástrica do bálsamo (*Sedum sp*), folhada-fortuna (*Bryphyllum calycinum*), couve (*Brassica oleraceae*) e da espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*) em ratos) In: CARLINI, E.L.A. (coord.) *Estudo da ação antiúlcera gástrica de plantas Brasileiras (Maytenus ilicifolia "espinheira-santa" e outras)*. Brasília: CEME, AFIP, 1988. p. 5-20.

- MAGALHÃES, P.M. *O caminho medicinal das plantas: aspectos sobre o cultivo*, São Paulo: CPQBA-UNICAMP, 1997.
- MANDICH, L.; BITTNER, M. SILVA, M.; BARROS, C. Phytochemical screening of medicinal plants studies of flavonoids. *Revista Latino Americana de Química*, v.15, n. 2, p. 80-82, 1984.
- MARTIN, A.; BUSTAMANTE, P.; CHUN, A.H. *Physical Pharmacy*. 4. ed., London: Lea Febiger, 1993.
- MARTINS, A.G. *Influência de fatores tecnológicos na avaliação analítica e farmacológica de extratos secos de Maytenus ilicifolia Martius ex Reiss.* Porto Alegre: Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, 1998. Dissertação de Mestrado.
- MASTERS, K. *Spray Drying*. 2 ed., New York: John Wiley, 1978.
- MATTEI, R. e CARLINI, E.A. Propriedades anti-oxidantes (Lipoperoxidação) da *Pfaffia paniculata*, *Heteropteris aphrodisiaca* e *Maytenus ilicifolia*: estudos in vitro. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 15, 1998, São Paulo. Programa e Resumos... Águas de Lindóia: 1998. p. 54.
- MBALI-PEMBA, C. e CHULIA, D. Lactose texture monitoring during compacting I. Mechanical properties and texture parameters. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 21, n. 2, p. 199-214, 1995.
- MELLO, J.F. Plants in traditional medicine in brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, n. 2, p. 49-55, 1980.
- MELO, A.M.; JARDIM, M.L.; SANTANA, C.F.; LACET, Y.; FILHO, J.L.; LIMA, O.G.; D'ALBUQUERQUE, I.V. Primeiras observações do uso tópico de primina, plumbagina e maitenina em pacientes portadores de câncer de pele. *Revista do Instituto de Antibióticos*, Recife, v. 14, n. 1/2, p. 9-17, 1974.
- MOLDENHAUER, H.; KALA, H.; ZESSIN, G.; DITTGEN, M. The pharmaceutical technology of tablet making physical processes taking place during tablet formation and the effect of pressure on properties of tablets. *Pharmazie*, v. 35, n. 11, p. 714 - 726, 1980.
- MONTANARI, T.; DECARVALHO, J.E.; DOLDER, H. Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. *Contraception*, v. 57, n. 5, p. 335-339, 1998.
- MONTGOMERY, D.C. *Diseño y análisis de experimentos*. México: Iberoamérica, 1991.
- MOREIRA, A.C. *Formulações de comprimidos contendo piroxicam*. Porto: Controlo de Qualidade. Universidade do Porto – Portugal, 1998. Dissertação de mestrado.
- MORETON, R.C. Tablet excipients to the year 2001: a look into de crystal ball. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 22, n. 1, p. 11-23, 1996.

- MORETTO, L.D. Fatores que influem na biodisponibilidade de fármacos e medicamentos. *Pharmaceutical Technology* (ed. bras.), v. 3, n. 2, p. 46 – 48, 1999.
- MORGAN, E. *Chemometrics: experimental design*. London: John Wiley, 1995.
- MOSER, R.; BUSATO, A.C.B.; NIERO, R.; CECHINEL-FILHO, N.; REIS, A.; YUNES, R.A. Estudo fitoquímico comparativo entre *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. e *Maytenus robusta* Reiss. (Celastraceae). IN: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 15, 1998, São Paulo. *Programa e Resumos...Águas de Lindóia*: 1998. p. 202.
- NAKASHIMA, H.; MURAKAMI, T.; YAMAMOTO, N.; SAKAMI, H.; TANUMA, S.; HATANO, T.; YOSHIDA, T.; OKUDA, T. Inhibition of human immunodeficiency viral replication by tannins and related compounds. *Antiviral Research*, v. 18, n. 1, p. 91-103, 1992.
- NEGRELLE, R.R.B.; DONI, M.E.; OHLSON, O.; HERR, S. Protocolo para análise de sementes de espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss.). In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 15, 1998, São Paulo. *Programa e Resumos... São Paulo: Águas de Lindóia*, 1998. p. 102.
- NIELSEN, F. Spray-Drying of Pharmaceuticals. *Manufacture, Chemical, Aerosol News*, v. 53, p. 38-39, 1982.
- 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.
- OKUDA, T.; YOSHIDA, T.; HATANO, T. New methods of analyzing tannins. *Journal of Natural Products*, v. 52, n. 1, p. 1-13, 1989.
- OLIVEIRA, M.G.M.; MONTEIRO, M.G.; MACAUBAS, C.; BARBOSA, V.P.; CARLINI, E.A. Pharmacology and toxicology effects of two *Maytenus* species in laboratory animals. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 34, p. 29-41, 1991.
- PATHIRANA, 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.
- PECK, C.E.; BAILEY, G.J.; McCURDY, V.E.; BANKER, G.S. Tablets formulation and design In: LIBERMAN, H.A.; LACHMAN, I.; SCHWARTZ, J.B. (ed.) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. 2 ed., New York: Marcel Dekker, 1989. v.1, cap. 1, p. 1-56.
- PEREIRA, V.M. Contribuição ao estudo do princípio ativo de *Maytenus ilicifolia*. *Revista Brasileira de Química*, v. 14, n. 322, p. 416-417, 1962.
- PESONEN, T.; PARONEN, P.; ILKKA, J. Dissolution properties of direct compression tablets containing an agglomerated cellulose powder. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 18, n. 2, p. 159 – 173, 1992.

- PETROVICK, P.R.; JACOB, M.; GAUDY, D.; BASSANI, V.L. GUTERRES, S.S. Influence of adjuvants on the in vitro dissolution of hydrochlorothiazide from hard gelatin capsules. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 76, p. 49-53, 1991.
- PETROVICK, P.R.; ORTEGA, G.G.; BASSANI, V.L. From a medicinal plant to a pharmaceutical dosage form. A (still) long way for the brazilian medicinal plants. *Ciência e Cultura*, v. 49, n. 5/6, p. 364-369, 1997.
- PETROVICK, P.R.; ORTEGA, G.G.; LINCK, V.B. Compression characteristics of spray dried extracts from medicinal plants. IN: AAPS ANNUAL MEETING, 10 1995, Miami, *Pharmaceutical Research*, v. 12, suppl., p. S-167, 1995. PT 6123.
- 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.
- PETROVICK, P.R.; MARQUES, L.C.; DE PAULA, I.C. New rules for phytopharmaceutical drug registration in Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, n. 66, p. 51-55, 1999.
- PETRY, R.D.; DE SOUZA, T.P.; DA SILVA, F.A.; HERBELÉ, G.; DA SILVA, W.B.; FLECK, J.D.; BASSANI, V.L.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P.R.; GUTERRES, S.S. Influência de adjuvantes e técnica de enchimento sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo teofilina. *Caderno de Farmácia (Porto Alegre)*, v. 14, n.1/2, p. 13-19, 1998.
- PETRY, R.D.; SOARES, L.A.L.; BASSANI, V.L.; GONZÁLEZ ORTEGA, G. PETROVICK, P.R. Otimização de doseamento de flavonóides totais para *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 15, 1998, São Paulo. *Programa e Resumos...Águas de Lindóia*: 1998. p. 196.
- PIO CORREA, M. *Dicionário de plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas* Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1952. v. 6, p. 134-135.
- PLATTNER, R.D. e POWELL, R.G. Tandem mass spectrometry of maytansinoids. *Journal of Natural Products*, v. 49, n. 3, p. 475-482, 1986.
- RANDOMSKI, M. I. e WISNIEWSKI, C. Teores de elementos químicos hidrossolúveis em folhas e ramos de *Maytenus ilicifolia* Mart. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 15, 1998, São Paulo. *Programa e Resumos...* São Paulo: Águas de Lindóia, 1998. p. 148.
- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. *Farmacologia*. 3. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.
- REICHER, F.; SIERRAKCOWSKI, M.R.; CORRÊA, J.B.C. Determinação espectrofotométrica de taninos pelo reativo fosfotúngstico-fosfomolibdico. *Arquivos de Biologia e Tecnologia*, v. 24, n. 4, p. 407 - 411, 1981.

- REMILLARD, D. S.; REBHUN, L.I.; HOWIE, G.A.; KUPCHAN, S.M. Antimicrobial activity of the potent tumor inhibitor maytansine. *Science*, n. 189, p. 1002, 1975.
- RENOUX, R.; DEMAZIERES, J.A.; CARDOT, J.M. AIACHE, J.M. Experimentally designed optimization of direct compression tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 22, n. 2, p. 103-109, 1996.
- ROBLOT, L.; PUISIEUX, F.; DUCHÈNE, D. Étude de la lubrification par le stéarate de magnésium influence des proportions de lubrifiant et du procédé de mélange sur les caractéristiques de compression. *Labo-Pharma-Probl. Tech.*, v. 31, n. 331, p. 367-376, 1983.
- RÜCKER, G.; NEUGEBAUER, M.; WILLEMS, G.G. *Instrumentelle pharmazeutische Analytik*. Stuttgart: Wissenschaftliche, 1988.
- SALLAM, E.; IBRAHIM, H.; ABUDAHAB, R.; SHUBAIR, M.; ENAM KHALIL. Evaluation of fast disintegrants in terfenadine tablets containing a gas-evolving disintegrant. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 26, n. 6, p. 501-507, 1998.
- SANTANA, C.F.; COTIAS, C.T.; PINTO; K.V.; SÁTIRA, W.M.; LACERDA, A.L.; MOREIRA, L.C. Estudos farmacodinâmicos e histopatológicos da maitenina. *Revista do Instituto de Antibióticos (Recife)*, v. 11, n.2, p. 61-67, 1971.
- SCHEFFER, M.C. e ARAUJO, A.J. DE. Observações sobre a frutificação de espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*) na região sul do Brasil. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 15, 1998, São Paulo. *Programa e Resumos... Águas de Lindóia: 1998*. p. 106.
- SCHENKEL, E.P.; SIMÕES, C.M.O.; MENGUE, S.S.; MENTZ, L.A.; IRGANG, B.E.; STEHMANN, J.R. O espaço das plantas medicinais e suas formas derivadas na medicina científica. *Caderno de Farmácia (Porto Alegre)*, v. 1, n. 2, p. 65-72, 1985.
- SCHMIDT, P.C. e RUBENSDÖRFER, J.W. Evaluation of Ludipress as a "multipurpose excipient" for direct compression. Part I: Powder characteristics and tableting properties. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 20, n. 18, p. 2899 - 2925, 1994.
- SCHVARTZMAN, J.B.; KRIMER, D.B.; AZORERO, R.M. Citotoxic effects of decoctions of the medicinal plant *Maytenus ilicifolia* (cancerosa). *Revista de la Sociedad Científica del Paraguay*, v. 16, n. 1/2, p. 63-68, 1976.
- SENNA, E.M.T. *Desenvolvimento de extratos secos nebulizados de Achyrocline satureioides (LAM.) DC. COMPOSITAE (marcela)*. Porto Alegre: Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, 1993. Dissertação de Mestrado.
- SHAH, N.H.; PATEL, C.I.; INFELD, M.H.; MARGOLIS, A.M.; MALICK, A. W. Effect of stearic acid particle size on surface characteristics of film-coated tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 22, n. 11, p. 1097-1103, 1996.

- SHANGRAW, R.F. Compressed tablets by direct compression IN: LIBERMAN, H.A.; LACHMAN, I.; SCHWARTZ, J.B. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. 2 ed., New York: Marcel Dekker, 1989. v. 2, cap. 3, p. 147 – 172.
- SHARAPIN, N. Problemas de controle de qualidade na indústria de fitofarmacos. IN: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 14, 1996, Florianópolis. *Programa e Resumos...* Florianópolis, 1996. p.25.
- SHARGEL, L.L. e YU, A.B.C. *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*. 3. ed., Appleton: Lance, 1993.
- SHIROTA, O.; MORITA, H.; TAKEYA, K.; ITOKAWA, H. Citotoxic aromatic triterpenes from *Maytenus ilicifolia* and *Maytenus chuchuhuasca*. *Journal of Natural Products*, v. 57, n. 12, p. 1675-1681, 1994.
- SHIROTA, O.; MORITA, H.; TAKEYA, K.; ITOKAWA, H. Revised structures of cangorosins, triterpene dimers from *Maytenus ilicifolia*. *Journal of Natural Products*, v. 60, n. 2, p. 111-115, 1997.
- SILVA, C.G.; BRAGA, A.O.; RECIO, R.A.; PAIVA, R.L.R. Coleta e avaliação da qualidade fitoquímica de *Maytenus ilicifolia* M. (espineira-santa). *Tribuna Farmacêutica* (Curitiba), v. 57/59, n. 1/2/3, p. 46-50, 1991.
- SIMÕES, C.M.O.; MENTZ, L.A.; SCHENKEL, L.E.P.; IRGANG, B.E.; STEHMANN, J.R. *Plantas da medicina popular do Rio Grande do Sul*. 2 ed., Porto Alegre: UFRGS, 1986. p. 74.
- SINGH, J. Effect of sodium carboxymethylcelluloses on the disintegration, dissolution and bioavailability of lorazepam from tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 18, n. 3, p. 375 - 383, 1992.
- SOARES, L.A.L.; GONZÁLES ORTEGA, G.; BASSANI, V.L.; PETROVICK, P.R. Doseamento de flavonóides como alternativa analítica no controle de qualidade da matéria-prima vegetal e produtos derivados de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 15, 1998, São Paulo. *Programa e Resumos...* Águas de Lindóia: 1998. p. 196.
- SOUZA-FORMIGONI, M.L.O.; OLIVEIRA, M.G.M.; MONTEIRO, M.G.; SILVEIRA-FILHO, N.G.; BRAZ, S.; CARLINI, E.A. Antiulcerogenic effects of two *Maytenus* species in laboratory animals. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 34, p. 21-27, 1991.
- SPITZER, V. e AICHHOLF, R. A. Analysis of naturally occurring alpha-acetotriacylglycerides by gas chromatography-chemical ionization mass spectrometry, HCR. *Journal of High Resolution Chromatography*, v. 19, n. 9, p. 497-502, 1996.
- STAMM, A. Process and dosage form controls: formulation factors. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 15, n. 6 e 7, p. 965 - 974, 1989.
- STANIFORTH, J.N.; CRYER, S.; AHMED, H.A.; DAVIES, S.P. Aspects of pharmaceutical tribology. IN: WELLS, J.I.; RUBINSTEIN, M.H. *Pharmaceutical technology tableting technology (Compression)*. London: Ellis Horwood, 1993. v.2.

- STELLFELD, C. A Espinheira-Santa. *Boletim da Associação Brasileira de Farmácia*, v. 15, p. 551-570, 1934.
- SUCKER, H.; FUCHS, P.; SPEISER, P. *Pharmazeutische Technologie*. 2. ed. Stuttgart: Georg Thieme, 1991.
- TABACH, R.; CARLINI, E.A.; PETROVICK, P.R.; CARVALHO, E.L.S. Avaliação do efeito protetor de uma nova preparação farmacêutica da *Maytenus ilicifolia* na úlcera gástrica experimental em ratos. In: REUNIÃO ANUAL DA FEDERAÇÃO DA SOCIEDADE DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL (FESBE), 12, Caxambu, 1998, Minas Gerais. *Programas e Resumos...Caxambu*, 1998. p. 170.
- TANG, G.T.; PEZZUTO, J.M.; KINGHORN, A.D.; HUGHES, S.H. Evaluation of natural products as inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 (HIV) reverse transcriptase. *Journal of Natural Products*, v. 54, n. 1, p. 143 – 154, 1991.
- THE UNITED States Pharmacopeia. 22nd. rev. ed., Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Easton: Mack, 1990.
- THOMAS, C. e POUCELOT, Y. Preformulation of five commercial celluloses in drug development: rheological and mechanical behavior. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 19, n. 15, p. 1964 - 1974 , 1991.
- UCHIDA, S.; EDAMATSU, R.; HIRAMATSU, M.; MORI, A.; NONAKA, G.; NISHIOKA, I.; NIWA, M.; OZAKI, M. Condensed tannins scavenge active oxygen free radicals. *Medical Science Research*, v. 15, p. 831-832, 1987.
- UJITA, K.; FUJITA, T.; TAKAISHI, Y.; TOKUDA, H.; NICHINO, S.; IWASHIMA, A. IN: ANNUAL MEETING OF THE JAPANESE SOCIETY OF PHARMACOLOGY, 39, 1982. *Abstract...*, 1992. p. 58
- VAN KAMP, H.V.; BOLHUIS, G.K.; LERCK, C.F. Optimization of a formulation based on lactoses for direct compression. *Acta Pharmaceutica Technologica*, v. 34, n. 1, p. 11-16, 1988.
- VARGAS, V.M.; GUIDOBONO, R.R.; HENRIQUES, J. A. Genotoxicity of plant extracts. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 86, supl., p. 67-70, 1991.
- VENNAT, B.; GROSS, D.; POURRAT, A.; POURRAT, H. Tablets of Hamamelis dry extract by direct compression: comparative study of natural starches and starch derivatives. *Development and Industrial Pharmacy*, v. 19, n. 11, p. 1357 - 1368, 1993.
- VILA JATO, J.L. *Tecnología farmacéutica - Formas farmacéuticas*. Madrid: Síntesis., 1997. v. 2.
- VILEGAS, J.H.Y. e LANÇAS, F.M. Detecção de adulterações em amostras comerciais de "espinheira-santa" por cromatografia gasosa de alta resolução (HRGC). *Revista de Ciências Farmacêuticas*, v. 18, n. 2, p. 241 – 248, 1997.

- VILEGAS, J.H.Y.; LANÇAS, F.M.; CERVI, A.C. High resolution gas chromatography of "espinheira-santa" (*Maytenus ilicifolia* and *M. aquifolium*): analysis of crude drug adulterations. *Phytotherapy Research*, v. 8, n. 4, p. 241-244, 1994.
- VOGEL, P.J. *Charakterisierung des Verformungsverhaltens von Tablettierhilfsstoffen mit einer Hochleistungs-Rundlauf-Tabletten-Press unter praxisnahen Bedingungen*. Tübingen: Eberhard-Karls-Universität, 1992. Tese (Doutorado em Ciências Naturais).
- VOIGT, R. *Pharmazeutische Technologie*. 7. überarb. Aufl., Berlin: Ullstein Mosby, 1993.
- WANDE, A. e WELLER, P.J. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 2. ed., London: Pharmaceutical, 1994.
- WELLS, J. I. *Pharmaceutical preformulation: the physicochemical properties of drug substances*. London : Ellis Horwood, 1988.
- WILLIAMS III, R.O.; SRIWONGJANYA, M.; BARROW, M.K. Compaction properties of microcrystalline cellulose using tableting indices. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 23, n. 7, p. 695 - 704, 1997.
- WORLD Health Organization. *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneve: WHO, 1992. p. 3.
- WRAY, P.E. The physics of tablets compaction revisited. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 18, n. 6 e 7, p. 627 - 658, 1992.
- XAVIER H.S. e D'ANGELO, L.C.A. Perfil cromatográfico dos componentes polifenólicos de *Maytenus ilicifolia* MART. (CELASTRACEAE). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 1, p. 20-27, 1996.
- YATES, F. *The design and analysis of factorial experiments*. London: Imperial Bureau of Soil Science, 1937.
- ZANCO, J.J.Z.; SCHUCH, M.W.; CORVELLO, W.B.V.; KERSTEN, E. Efeito do ácido indolbutírico e da época de coleta de material no enraizamento de estacas de ramos de seis espécies medicinais In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 14, 1996, Florianópolis. *Programa e Resumos...* Florianópolis, 1996. p.47.
- ZHI-CHEN, L. *General control methods for vegetable drugs*. Geneve: WHO, p. 71 - 75, 1980.
- ZHU, N. SHARAPIN, N.; ZHANG, J. Three glucosides from *Maytenus ilicifolia*. *Phytochemistry*, v. 47, n.2, p. 265 - 268, 1998.

Anexo 1

Tabela A 1.1: Distribuição granulométrica da celulose microcristalina

Faixa Granulométrica (μm)	Diâmetro médio (μm)	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)	Frequência acumulada (%)
0 - 14	7	112	22,31	22,31
14 - 28	21	80	15,94	38,25
28 - 42	35	65	12,95	51,20
42 - 56	49	47	9,36	60,56
56 - 70	63	53	10,56	71,12
70 - 84	77	44	8,76	79,88
84 - 98	91	28	5,58	85,46
98 - 112	105	23	4,58	90,04
112 - 126	119	9	1,79	91,83
126 - 140	133	16	3,19	95,02
140 - 154	147	9	1,79	96,81
154 - 168	161	12	2,39	99,20
168 - 182	175	3	0,60	99,80
182 - 196	189	-	-	99,80
196 - 210	203	1	0,20	100,00
TOTAL		502	100,00	

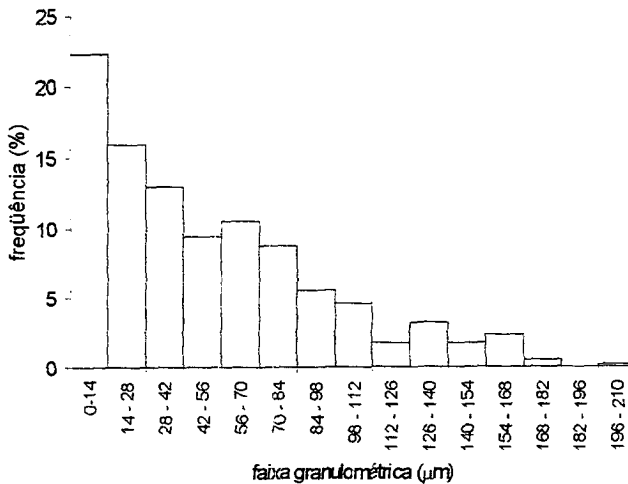


Figura A 1.1: distribuição granulométrica da celulose microcristalina

Anexo 2

Tabela A 2.1: Distribuição granulométrica da lactose

Faixa Granulométrica (μm)	Diâmetro médio (μm)	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)	Frequência acumulada (%)
0 – 14	7	181	36,13	36,13
14 – 28	21	153	30,54	66,67
28 – 42	35	96	19,16	85,83
42 – 56	49	41	8,18	94,01
56 – 70	63	21	4,19	98,20
70 – 84	77	05	1,0	99,20
84 – 98	91	02	0,4	99,60
98 – 112	105	02	0,4	100,0
TOTAL		501	100,00	

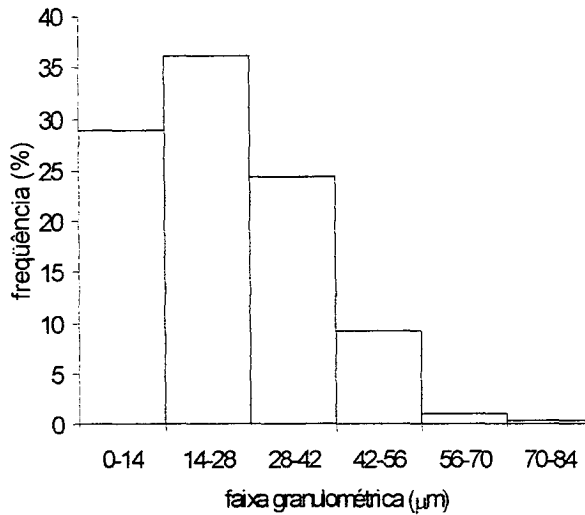


Figura A 2.2: distribuição granulométrica da lactose

Anexo 3

Tabela A 3.1: Distribuição granulométrica da croscarmelose sódica

Faixa Granulométrica (μm)	Diâmetro médio (μm)	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)	Frequência acumulada (%)
0 - 14	7	157	28,91	28,91
14 - 28	21	196	36,10	65,01
28 - 42	35	132	24,31	89,32
42 - 56	49	50	9,21	98,53
56 - 70	63	6	1,10	99,63
70 - 84	77	2	0,37	100,00
TOTAL		543	100,00	

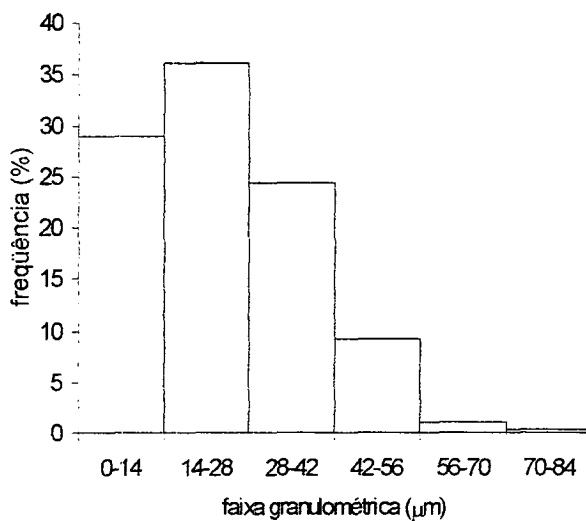


Figura A 3.1: distribuição granulométrica da croscarmelose sódica

Anexo 4

Tabela A 4.1: Distribuição granulométrica do glicolato de amido sódico.

Faixa Granulométrica (μm)	Diâmetro médio (μm)	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)	Frequência acumulada (%)
0 - 14	7	224	42,50	42,50
14 - 28	21	168	31,88	74,38
28 - 42	35	77	14,61	88,99
42 - 56	49	43	8,16	97,15
56 - 70	63	12	2,28	99,43
70 - 84	77	3	0,57	100,00
TOTAL		527	100.0	

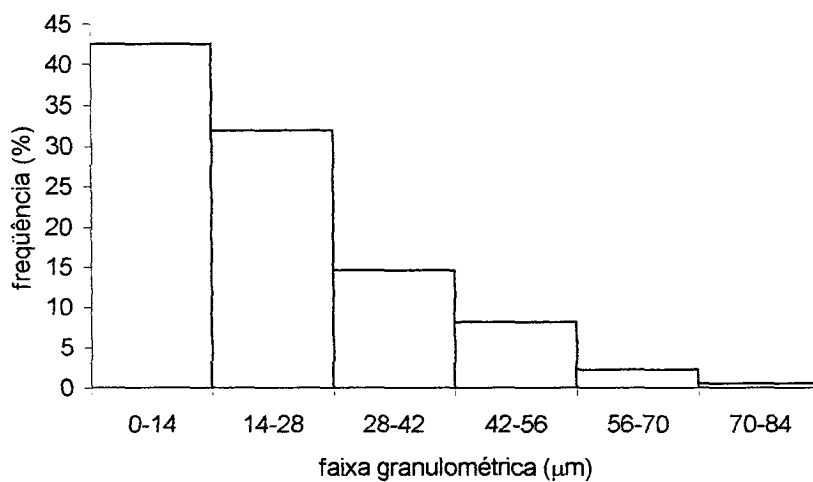


Figura A 4.2: distribuição granulométrica do glicolato de amido sódico

Anexo 5

Tabela A 5.1: Distribuição granulométrica do estearato de magnésio

Faixa Granulométrica (μm)	Diâmetro médio (μm)	Frequência absoluta (n)	Frequência relativa (%)	Frequência acumulada (%)
0 -14	7	466	86,14	86,14
14 - 28	21	73	13,50	99,64
28 - 42	35	1	0,18	99,82
42 - 56	49	1	0,18	100,00
TOTAL		541	100,00	

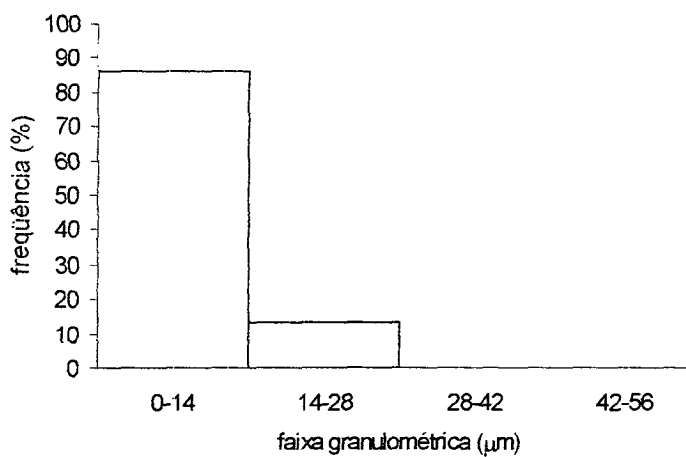


Figura A 5.1: distribuição granulométrica do estearato de magnésio

Anexo 6

Quadro A.1: Resultado do cálculo matemático do diâmetro médio e do desvio padrão pelo método aritmético para o PSN (LIBERMAN *et al.*, 1989)

classe	\bar{x} (μm)	Frequência (n)	$n\bar{x}$	$n(\bar{x})^2$
1	1,75	168	294	514,5
2	5,25	220	1155	6063,75
3	8,5	87	739,5	6285,75
4	12,0	27	324	3888,0
5	15,75	04	63	992,25
6	19,25	04	77	1482,25
TOTAL		510	2652,5	19226,5

Diâmetro médio $\bar{x} = \frac{\sum n\bar{x}_i}{n} = 5,2 \mu\text{m}$

Desvio padrão = $\sigma_s = \sqrt{\frac{\sum n(\bar{x})^2 - (\sum n\bar{x})^2}{n - 1}} = 3,2 \mu\text{m}$

Anexo 7

Tabela A 7.1: Friabilidade dos compactos

Compactos	Friabilidade (%)
Formulação 1	31,79
Formulação A	21,21
Formulação B	51,18
Formulação AB	41,78
Formulação C	1,94
Formulação AC	1,70
Formulação BC	1,89
Formulação ABC	2,69

Tabela A 7.2: Tempo de desintegração dos compactos

Compactos	Tempo de desintegração (min) $\bar{x} \pm s$
Formulação 1	12:85 \pm 0,54
Formulação A	12:07 \pm 0,71
Formulação B	12:93 \pm 0,441
Formulação AB	11:47 \pm 0,35
Formulação C	19:50 \pm 0,66
Formulação AC	15:79 \pm 0,98
Formulação BC	20:12 \pm 1,13
Formulação ABC	14:28 \pm 1,13

Anexo 8

Tabela A 8.1: Dados para a determinação dos efeitos e interações não importantes da resposta friabilidade

Ordem (j)	efeito	estimação	$P_j=(j-0,5)/7$
7	B	10,225	0,9286
6	AC	5,135	0,7857
5	AB	0,555	0,6429
4	ABC	-0,035	0,5000
3	A	-4,855	0,3571
2	BC	-9,755	0,2143
1	C	-34,435	0,0714

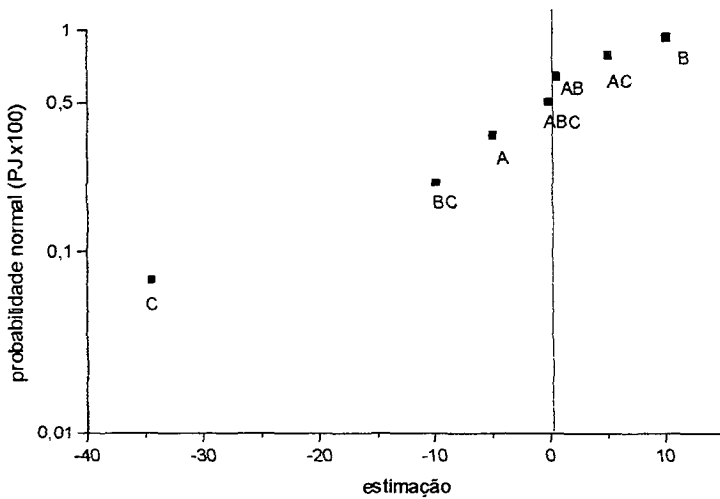


Figura A 8.1: representação gráfica em rede de probabilidade normal dos efeitos estimados a partir da forma padrão do planejamento fatorial sobre a friabilidade dos compactos

Anexo 9

Tabela A 9.1: Dados para a determinação dos efeitos e interações não importantes da resposta tempo de desintegração

Ordem (j)	efeito	estimação	$P_j=(j-0,5)/7$
7	C	5,097083	0,9286
6	BC	-0,09208	0,7857
5	B	-0,35208	0,6429
4	ABC	-0,36292	0,5000
3	AB	-0,70292	0,3571
2	AC	-1,82375	0,2143
1	A	-2,94708	0,0714

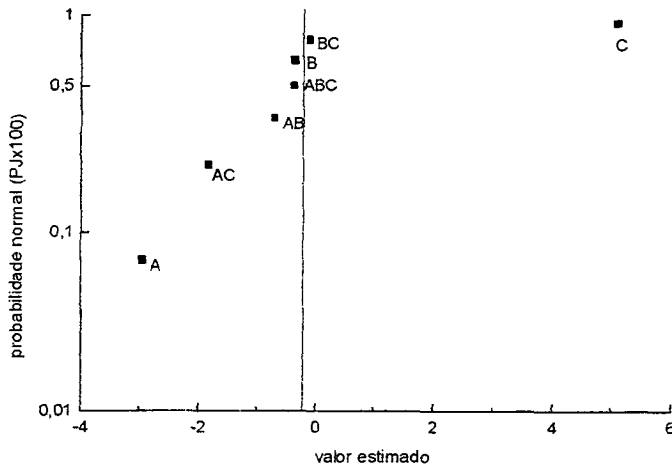


Figura A 9.1: representação gráfica em rede de probabilidade normal dos efeitos estimados a partir da forma padrão do planejamento fatorial sobre o tempo de desintegração dos compactos

Tabela A 10.1: Perfil de dissolução do produto seco nebulizado dos compactos

Tempo de coleta (min)	Form1 (%) $\bar{x} \pm s$	Form A (%) $\bar{x} \pm s$	Form B (%) $\bar{x} \pm s$	Form AB (%) $\bar{x} \pm s$	Form C (%) $\bar{x} \pm s$	Form AC (%) $\bar{x} \pm s$	Form BC (%) $\bar{x} \pm s$	Form ABC (%) $\bar{x} \pm s$
5	34,3 ± 4,3	37,4 ± 5,3	32,6 ± 2,9	30,4 ± 3,9	12,8 ± 2,6	13,7 ± 2,3	14,1 ± 1,2	18,8 ± 2,7
10	66,9 ± 4,4	71,9 ± 6,5	63,8 ± 2,9	62,6 ± 5,1	31,8 ± 3,3	39,7 ± 3,0	26,7 ± 1,2	42,3 ± 3,2
15	89,6 ± 3,6	92,7 ± 3,4	87,2 ± 2,6	87,4 ± 3,8	51,4 ± 3,4	61,7 ± 3,3	55,0 ± 1,8	68,3 ± 4,8
20	96,7 ± 0,6	96,2 ± 1,0	95,8 ± 0,7	93,2 ± 1,0	69,9 ± 3,4	85,2 ± 4,9	71,9 ± 1,7	87,6 ± 3,2
25	96,7 ± 0,8	95,6 ± 1,2	95,9 ± 0,8	93,9 ± 0,7	86,9 ± 4,2	97,1 ± 1,4	88,0 ± 1,4	93,7 ± 1,1
30	95,9 ± 0,7	95,9 ± 0,7	95,9 ± 0,9	94,5 ± 0,9	95,9 ± 1,5	92,9 ± 1,3	95,7 ± 1,4	94,6 ± 1,8
35	97,3 ± 0,6	96,7 ± 0,8	96,2 ± 0,5	95,1 ± 1,1	92,9 ± 1,4	96,3 ± 0,9	95,2 ± 1,3	93,9 ± 0,9
40	97,7 ± 0,7	96,9 ± 0,7	96,3 ± 0,5	94,1 ± 0,9	97,5 ± 1,3	97,7 ± 1,2	96,1 ± 1,4	95,3 ± 3,6
45	97,5 ± 0,6	94,9 ± 0,9	96,8 ± 0,7	95,2 ± 0,9	96,4 ± 1,2	98,1 ± 0,9	96,1 ± 1,2	91,7 ± 4,5
50	97,6 ± 1,6	97,1 ± 0,6	96,9 ± 1,1	95,2 ± 1,0	97,9 ± 1,4	98,1 ± 1,4	95,6 ± 1,7	96,1 ± 4,7
55	98,1 ± 0,9	97,2 ± 0,8	96,2 ± 0,6	93,3 ± 1,2	96,3 ± 1,4	98,9 ± 1,5	96,4 ± 1,4	89,7 ± 4,6
60	97,8 ± 0,9	97,6 ± 0,9	97,0 ± 0,9	94,7 ± 1,2	98,4 ± 0,9	97,8 ± 1,2	97,9 ± 1,5	94,1 ± 4,7

Anexo 11

Tabela A 11.1: Dados para a determinação dos efeitos e interações não importantes da resposta eficiência de dissolução

Ordem (j)	efeito	estimação	$P_j=(j-0,5)/7$
7	BC	1,47986	0,9286
6	ABC	1,125	0,7857
5	AC	0,10104	0,6429
4	A	-0,26944	0,5000
3	AB	-0,55938	0,3571
2	B	-1,37327	0,2143
1	C	-8,29757	0,0714

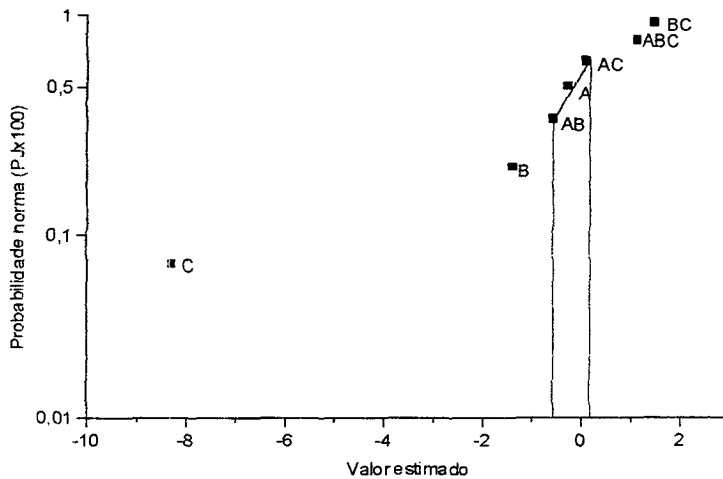


Figura A 11.1: representação gráfica em rede de probabilidade normal dos efeitos estimados a partir da forma padrão do planejamento fatorial sobre a eficiência de dissolução dos compactos

Anexo 12

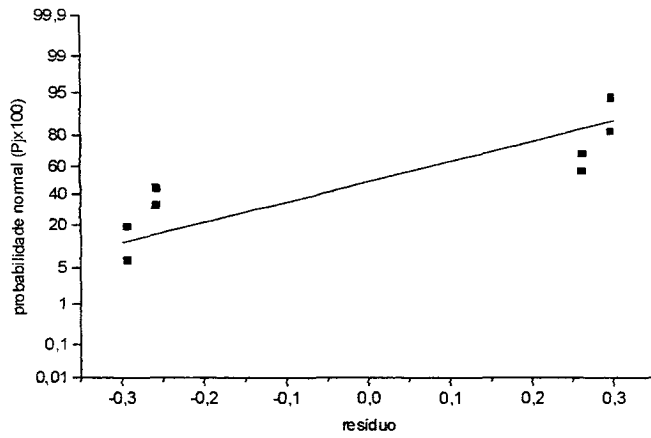


Figura A 12.1: representação gráfica da análise dos resíduos da análise estatística da friabilidade

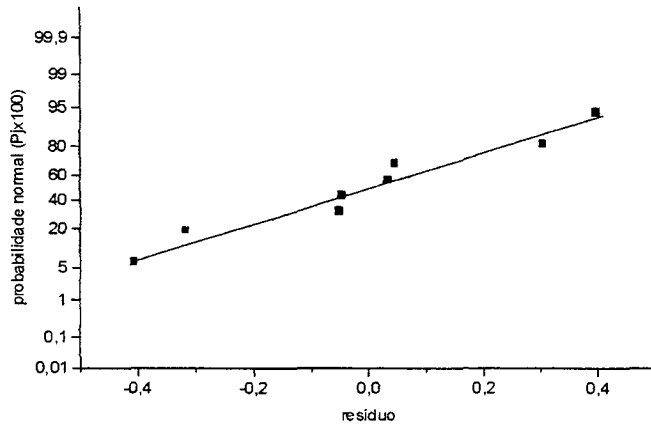


Figura A 12.2: representação gráfica da análise dos resíduos da análise estatística do tempo de desintegração

Anexo 13

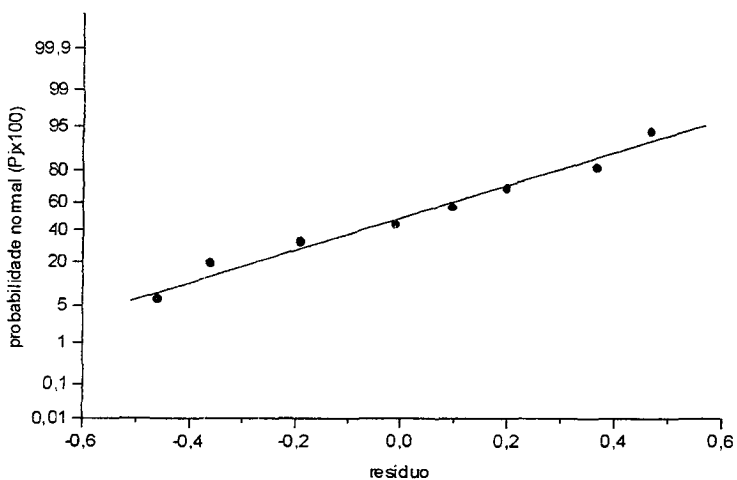


Figura A 13.1: representação gráfica da análise dos resíduos da análise estatística da eficiência de dissolução

PRODUÇÃO CIENTÍFICA

DE SOUZA, T.P.; CARVALHO, E.L.S.; GONZÁLEZ ORTEGA. G.; BASSANI, V.; GUTERRES, S.S.; PETROVICK, P.R. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL. Estudo sobre parâmetros de compactação de produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL 15, 1998, São Paulo. *Programa e Resumos... Águas de Lindóia*, 1998. p. 184.

DE SOUZA, T.P.; GONZÁLEZ ORTEGA. G.; BASSANI, V.; PETROVICK, P.R. Estudo da Influência de adjuvantes farmacêuticos na compactação de produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* Martius ex. Reiss. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 15, 1998, São Paulo. *Programa e Resumos... Águas de Lindóia*, 1998. p. 191.

DE SOUZA, T.P.; GONZÁLEZ ORTEGA. G.; BASSANI, V.; PETROVICK, P.R. Influência do tipo de material de enchimento nas características tecnológicas de comprimidos de produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia*. Reunião anual da SBPC, 51ª, Porto Alegre, *Programa e Resumos... Porto Alegre: RS*, 1999.

DE SOUZA, T.P.; BASSANI, V.L.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P.R..Influence of adjuvants on mechanical characteristics of tablets containing *Maytenus ilicifolia* Spray dried extract , IV PHARMATEC: new perspectives in drug delivery systems, Natal, *Programa e Resumos...Natal: RN*, 1999, p. 97.

PRODUÇÃO CIENTÍFICA

DE SOUZA, T.P.; CARVALHO, E.L.S.; GONZÁLEZ ORTEGA. G.; BASSANI, V.; GUTERRES, S.S.; PETROVICK, P.R. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL. Estudo sobre parâmetros de compactação de produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL 15, 1998, São Paulo. *Programa e Resumos... Águas de Lindóia*, 1998. p. 184.

DE SOUZA, T.P.; GONZÁLEZ ORTEGA. G.; BASSANI, V.; PETROVICK, P.R. Estudo da Influência de adjuvantes farmacêuticos na compactação de produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* Martius ex. Reiss. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 15, 1998, São Paulo. *Programa e Resumos... Águas de Lindóia*, 1998. p. 191.

DE SOUZA, T.P.; GONZÁLEZ ORTEGA. G.; BASSANI, V.; PETROVICK, P.R. Influência do tipo de material de enchimento nas características tecnológicas de comprimidos de produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia*. Reunião anual da SBPC, 51ª, Porto Alegre, *Programa e Resumos...* Porto Alegre: RS, 1999.

DE SOUZA, T.P.; BASSANI, V.L.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P.R..Influence of adjuvants on mechanical characteristics of tablets containing *Maytenus ilicifolia* Spray dried extract , IV PHARMATEC: new perspectives in drug delivery systems, Natal, *Programa e Resumos...*Natal: RN, 1999, p. 97.

CURRICULUM VITAE

Nome	Tatiane Pareira de Souza
04 de julho de 1973	Nascimento em Manaus – Am
1980 - 1983	Primeiro grau menor (1ª a 4ª séries) Escola de 1º grau Leonilla Marinho Manaus – Am
1984 - 1986	Primeiro grau maior (5ª a 7ª séries) Centro Educacional Álvaro Botelho Maia Manaus – Am
1987	Primeiro grau maior (8ª série) Instituto Batista do Amazonas Manaus - Am
1988 - 1990	Segundo grau Instituto Batista do Amazonas Manaus – Am
novembro de 1991 a agosto de 1995	Graduação em Farmácia Universidade Federal do Amazonas (FUA) Manaus – Am
setembro de 1995 a dezembro de 1996	Habilitação em Bioquímica de alimentos Curso de Farmácia Universidade Federal do Amazonas (FUA) Manaus – AM
março de 1997 a setembro de 1999	Pós-Graduação nível mestrado em Tecnologia Farmacêutica no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

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

Área de concentração:

DESENVOLVIMENTO E CONTROLE DE INSUMOS E MEDICAMENTOS

Título: "Influência de adjuvantes farmacêuticos sobre as características tecnológicas de compactos contendo alto teor de produto seco nebulizado de *Mayenus ilicifolia* Martius ex reiss (Celastraceae).

Mestrando: TATIANE PEREIRA DE SOUZA

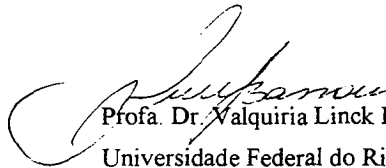
P A R E C E R

A dissertação consta de estudo de préformulação de comprimidos contendo alto teor de produto seco por nebulização (PSN) de *Mayenus ilicifolia* Martius ex Reiss. O tema em pauta é de relevância científica e de importância social inquestionável representando, os resultados obtidos, uma contribuição importante para o avanço no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas, a partir de extratos secos por nebulização do vegetal.

A introdução situa adequadamente o tema justificando a proposta de trabalho sendo que a revisão da literatura apresenta os subsídios necessários para a compreensão da mesma. A metodologia empregada é adequada, seguindo um planejamento experimental do tipo fatorial e os resultados obtidos respondem aos objetivos propostos. Em sua discussão, destaca-se a interpretação tecnológica detalhada e criteriosa dos achados sobre a influência dos adjuvantes nas características tecnológicas do PSN, de forma isolada ou, inserido em misturas de adjuvantes farmacêuticos de compressão, avaliados através de um delineamento fatorial.

Em seu conjunto, a dissertação responde amplamente aos quesitos de qualidade científica exigidos para uma dissertação de Mestrado. Sou, portanto, de parecer favorável a sua aprovação à concessão do Grau Acadêmico de Mestre a Tatiane Pereira de Souza.

Data: Porto Alegre, 10 de Setembro de 1999.


Prof. Dr. Valquíria Linck Bassani
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

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

Área de concentração:

DESENVOLVIMENTO E CONTROLE DE INSUMOS E MEDICAMENTOS.
BIOFARMÁCIA

*Título: "Influência de adjuvantes farmacêuticos sobre as características tecnológicas de compactos contendo alto teor de produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss. (Celastraceae)"*

Mestranda: TATIANE PEREIRA DE SOUZA

PARECER

A presente dissertação apresenta mérito científico incontestável, objetivos bem delineados e metodologia experimental adequada, que conduziu a obtenção de resultados consistentes e coerentes aos objetivos propostos. A revisão de literatura é bem focalizada e atualizada, permitir a contextualização dos resultados. No seu conjunto, foram evidenciadas as características de complexos farmacêuticos e de compactos contendo alto teor de produto seco por aspersão contendo *Maytenus ilicifolia*, bem como foi sinalizado o potencial emprego desses últimos, como produtos intermediários na obtenção de granulados por via seca. Baseando-se nestes fatos, somos de parecer favorável à aprovação da dissertação para concessão do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas à acadêmica Tatiane Pereira de Souza.

Data: 10 de setembro de 1999



Prof. Dra. Silvia Stanisquaski Guterres
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

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

Área de concentração:

DESENVOLVIMENTO E CONTROLE DE INSUMOS E MEDICAMENTOS.
BIOFARMÁCIA.

Título: «Influência de adjuvantes farmacêuticos sobre as características tecnológicas de compactos contendo alto teor de produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss. (Celastraceae)»

Mestranda : TATIANE PEREIRA DE SOUZA

PARECER

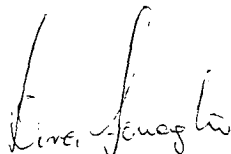
A dissertação trata de um assunto extremamente relevante para a atual situação dos fitoterápicos, abordando três aspectos fundamentais : a necessidade de oferecer produtos com exatidão de dosagem, uma biodisponibilidade adequada e a facilidade de utilização pelo paciente, garantindo assim a observância no tratamento.

O estudo da pré-formulação de produtos sólidos obtidos por compressão é elaborado de forma tecnicamente ótima e economicamente eficaz , através da utilização de planos de experiência estatísticos que permitem explorar ao máximo os resultados e obter um grande número de informações com a realização de um número mínimo de experimentos. Por ser um sistema robusto, é pouco sensível aos fatores que não podem ser controlados pelo operador.

A amplitude dos ensaios abordados inclui, além do estudo das características tecnológicas rotineiras, aspectos relativos à possível influência das características físicas das matérias primas utilizadas, tais como textura, forma e granulometria, comprovadamente importantes para a qualidade dos produtos intermediários e finais, mas não necessariamente exigidos pela maioria dos códigos oficiais.

Pela abrangência e profundidade do trabalho efetuado, sedimentado nos inúmeros estudos precedentes sobre a espécie vegetal em questão e seus produtos derivados, aliado ao grande número de observações constatadas, sou de parecer **favorável** à aprovação da dissertação, e atribuo o **grau máximo dez** (10).

Data: 10/ 09/1999



Profa. Dra. Diva Sonaglio
Universidade Federal de Santa Catarina



Impressão: Gráfica UFRGS
Rua Ramiro Barcelos, 2705 - 1º andar
Fone: 316 5088 Fax: 316 5083 - Porto Alegre - RS
E-mail: grafica@vortex.ufrgs.br