



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102013010193-1 A2

(22) Data do Depósito: 26/04/2013

(43) Data da Publicação: 19/09/2017



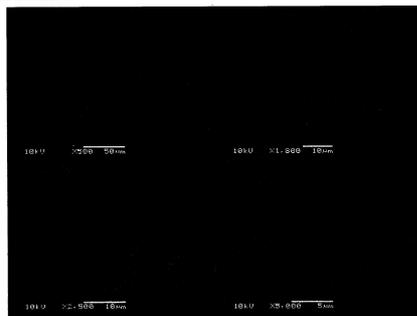
(54) Título: PROCESSO DE OBTENÇÃO DE GRÂNULOS ESFEROIDAIS/PELLETS A PARTIR DE EXTRATOS VEGETAIS E PRODUTOS OBTIDOS

(51) Int. Cl.: A61K 36/185; A23F 3/32; A61P 39/06; A61P 25/26; A61P 7/10

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP

(72) Inventor(es): VALQUÍRIA BASSANI; HUMBERTO GOMES FERRAZ; ELOIR PAULO SCHENKEL; JOSÉ CLÁUDIO FONSECA MOREIRA; FAGNER MAGALHÃES SOUZA

(57) Resumo: PROCESSO DE OBTENÇÃO DE GRANULOS ESFEROIDAIS/PELLETS A PARTIR DE EXTRATOS VEGETAIS E PRODUTOS OBTIDOS , A presente invenção descreve um processo de obtenção de grânulos esferoidais/pellets, a partir de extratos vegetais, pela técnica de extrusão e esferonização e aos produtos obtidos. Os produtos descritos na presente invenção - grânulos esferoidais - podem, ainda, serem aplicados com fins terapêuticos como agentes antioxidantes, estimulante e diurético e como suplemento alimentar.



Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1990; GOSMANN, G.; GUILLAUME, D.; TAKETA, A. T. C.; SCHENKEL, E. P. **Triterpenoids saponins from *I. paraguariensis***. *Journal of Natural Products*, v. 58, p. 438-441, 1995; KRAEMER, K. H.; TAKETA, A. T. C.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; GUILLAUME, D. **Matesaponin 5, a highly polar saponin from *Ilex paraguariensis***. *Phytochemistry*, v. 42, p. 1119-1122, 1996; PIRES, V. S.; GUILLAUME, D.; GOSMANN, G.; SCHENKEL, E. P. **Saponins from *Ilex dumosa*, na Erva-Mate (*Ilex paraguariensis*) adulterating plant**. *Journal of Agricultural Food and Chemistry*, v. 45, p. 1027-31, 1997; MARTINET, A.; NDJOKO, K.; TERREAUX, C.; MARSTON, A.; HOSTETTMANN, K.; SCHUTZ, Y. **NMR and LC-MS characterization of two minor saponins from *Ilex paraguariensis***. *Phytochemical Analysis*, v. 12, p. 48-52, 2001) e constituintes fenólicos (ROBERTS, E. A. H. **The chlorogenic acids of tea and maté**. *Chemistry and Industry*, v. 37, p. 985-986, 1956; RICCO, R. A.; WAGNER, M. L.; GURNI, A. A. **Estudio comparativo de flavonóides em seis especies austrosudamericanas del género *Ilex***. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, v. 10, p. 29-35, 1991; CARINI, M.; FACINO, R. M.; ALDINI, G.; CALLONI, M.; COLOMBO, L. **Characterization of phenolic antioxidants from Mate (*Ilex paraguariensis*) by liquid chromatography mass spectrometry and liquid chromatography tandem mass spectrometry**. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, v. 12, p. 1813-1819, 1998; FILIP, R.; LOPEZ, P.; GIBERT, G.; CAUSSIO, J.; FERRARO, G. **Phenolic compounds in seven South American *Ilex* species**. *Fitoterapia*, v. 72, p. 774-778, 2001; CHANDRA, S.; MEJIA, E. G. **Polyphenolic compounds, antioxidant capacity, and quinone reductase activity of an aqueous extract of *Ardisia compressa* in comparison to Mate (*Ilex paraguariensis*) and green (*Camellia sinensis*) teas**. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 52, p. 3583-3589, 2004; ATOUI, A. K.; MANSOURI, A.; BOSKOU, G.; KEFALAS, P. **Tea and herbal infusions: their antioxidant activity ad phenolic profile**. *Food Chemistry*, v. 89, p. 27-36, 2005; BASTOS, D. H. M.; SALDANHA, L. A.; CATHARINO, R. R.; SAWAYA, A. C. H. F.; CUNHA, I. B. S.; CARVALHO, P. O.; EBERLIN, M. N.

Phenolic antioxidants identified by ESI-MS from YerbaMate (*Ilex paraguariensis*) and green tea (*Camellia sinensis*) extracts. *Molecules*, v. 12, p. 423–432, 2007; BRAVO, L.; GOYA, L.; LECUMBERRI, E. **LC/MS characterization of phenolic constituents of Mate (*Ilex paraguariensis*, St. Hil.) and its antioxidant activity compared to commonly consumed beverages.** *Food Research International*, v. 40, p. 393–405, 2007).

No que tange à atividade biológica, estudos *in vitro* têm apontado o importante papel dos constituintes fenólicos da espécie nas atividades antioxidante e captadora de radicais livres (YOUNES, M.; SIEGERS, C. P. **Inhibitory action of some flavonoids on enhanced spontaneous lipid peroxidation following glutathione depletion.** *Planta Medica*, v. 43, p. 240-244, 1981; LARSON, R. A. **The antioxidants of higher plants.** *Phytochemistry*, v. 27, p. 969-978, 1988; FILIP, R.; LOTITO, S. B.; FERRARO, G.; FRAGA, C. G. **Antioxidant activity of *Ilex paraguariensis* and related species.** *Nutrition Research*, v. 20, p. 1437-1446, 2000; CHANDRA, S.; MEJIA, E. G. **Polyphenolic compounds, antioxidant capacity, and quinone reductase activity of an aqueous extract of *Ardisia compressa* in comparison to Mate (*Ilex paraguariensis*) and green (*Camellia sinensis*) teas.** *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 52, p. 3583-3589, 2004; RAMIREZ-MARES, M.; CHANDRA, S.; MEJIA, E. G. ***In vitro* chemopreventive activity of *Camellia sisensis*, *Ilex paraguariensis* and *Ardisia compressa* tea extracts and selected polyphenols.** *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, v. 554, p. 53-65, 2004).

Estudos já demonstraram a viabilidade de obtenção de produtos secos por *spray-drying* a partir de *Ilex paraguariensis*, em escala laboratorial, evidenciando a influência de fatores de secagem, estabilização e extração da planta sobre seus principais constituintes (CAMPOS, A. M. **Desenvolvimento de extratos secos nebulizados de *Ilex paraguariensis* St. Hil. Aquifoliaceae (Erva-mate).** Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande

do Sul, Porto Alegre, 1996; GNOATTO, S. C. B. **Metodologias analíticas para quantificação de marcadores químicos em preparações de *Ilex paraguariensis* (A. St. Hil.) e desenvolvimento de extrato seco por nebulização**. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2002). GNOATTO (2002), por exemplo, comparou o emprego de dióxido de silício coloidal como adjuvante tecnológico, investigado anteriormente por CAMPOS (1996), com uma mistura deste com celulose microcristalina (MCC), evidenciando o produto obtido utilizando apenas dióxido de silício coloidal resultou em maior rendimento de processo, mas em piores características de fluxo. YATSU e colaboradores (YATSU, F. K. J., BORGHETTI, G. S., BASSANI, V. L. **Technological Characterization and Stability of *Ilex paraguariensis* St. Hil. Aquifoliaceae (Mate) Spray-Dried Powder** Journal of Medicinal Food v. 14, p. 413–419, 2011) demonstraram a viabilidade de obtenção de extrato seco de *Ilex paraguariensis* (SDP) por *spray-drying*, em escala semi-industrial a partir de solução extrativa aquosa, bem como caracterizou suas propriedades químicas e tecnológicas e avaliou a estabilidade dos principais polifenóis presentes no produto. O SDP apresentou partículas esféricas (tamanho médio de 19,6 µm), com superfície lisa, boas propriedades de fluxo e rendimento satisfatório (67 %). No teste de fotoestabilidade, o SDP se manteve estável frente à radiação UVC, por 48 h, nos diferentes materiais de acondicionamento (frascos de vidro âmbar, frascos de vidro transparente ou vidros de relógio). No estudo de estresse térmico (80 °C, 28 dias), os polifenóis foram mais instáveis quando o SDP foi acondicionado em frascos de vidro hermeticamente fechados do que em frascos de vidro abertos, sugerindo a influência do conteúdo residual de água na degradação dos mesmos. No teste de estabilidade acelerada (40 °C, 75 % de umidade relativa, 4 meses), o SDP demonstrou ser higroscópico e sensível ao calor, especialmente quando acondicionado em frascos de polietileno, por serem permeáveis à umidade.

De modo geral, os pós obtidos pelo processo de secagem por nebulização são constituídos por partículas esféricas de faixa granulométrica estreita. As partículas são normalmente ocas, apresentando, às vezes, um pequeno orifício. Também costumam apresentar baixa densidade e fluxo deficitário, o que limita a obtenção direta de formas farmacêuticas como cápsulas ou comprimidos, demandando sua transformação em produtos intermediários. No entanto, mesmo com o emprego de técnicas preconizadas para pós com tênue granulometria e baixa densidade, como leite fluidizado (PETROVICK, G. F. **Desenvolvimento e avaliação tecnológica de granulado revestido contendo produto seco por *spray drying* de *Achyrocline satureioides* (Lam.) D.C. Asteraceae (marcela)**. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação Em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006b; PETROVICK, P. R.; BASSANI, V. L. **Granulação e revestimento em leite fluidizado**. Caderno de Farmácia, v. 22, p. 107-118, 2006a), e o emprego de granulação a seco, os produtos resultantes apresentam superfície rugosa, porosa e de fluxo pobre (COUTO, A. G. **Desenvolvimento e avaliação tecnológica de granulado contendo produto seco nebulizado de *Phyllanthus niruri* L. Euphorbiaceae (quebra-pedra)**. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2000; SOUZA, T. P.; BASSANI, V. L.; ORTEGA, G. G.; DALLA COSTA, T. C.; PETROVICK, P. R. **Influence of adjuvants on the dissolution profile of tablets containing high doses of spray-dried extract of *Maytenus ilicifolia***. *Pharmazie*, v. 56, p. 730-733, 2001; PETROVICK, G. F. **Desenvolvimento e avaliação tecnológica de granulado revestido contendo produto seco por *spray drying* de *Achyrocline satureioides* (Lam.) D.C. Asteraceae (marcela)**. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação Em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006b).

Assim, como alternativa às técnicas convencionais de granulação, o presente invento propõe a utilização do método de extrusão/esferonização para obtenção de grânulos esferoidais, a partir de extrato seco de vegetais, tendo em vista as vantagens que suas características tecnológicas apresentam.

A técnica de extrusão e esferonização foi, primeiramente, descrita na patente "Método e equipamento para produção de grânulos esferoidais" (US 3.277.520) por Nakahara em 1966, portanto sua vigência já expirou.

Em 1970, dois empregados da Eli Lilly, Conine e Hadley, descreveram as etapas envolvidas no processo de extrusão e esferonização e, ainda no mesmo ano, Reynolds (REYNOLDS, A. D. **A new technique for the production of spherical particles.** *Manufacturing Chemistry and Aerosol News*, v. 41, p. 40-43, 1970) descreveu o equipamento e os mecanismos do processo, incluindo o movimento das partículas no esferonizador (CONINE, J. W.; HADLEY, H. R. **Preparation of small solid pharmaceutical spheres.** *Drug and Cosmetics Industry*, v. 106, p. 38-41, 1970).

Na literatura somente são encontrados relatos de desenvolvimento e produção de grânulos esferoidais a partir de fármacos isolados sintéticos, semissintéticos ou de origem natural. Até o presente momento, numa avaliação do estado da técnica, nenhuma patente de invenção descreve o emprego da técnica a extratos vegetais secos na produção de grânulos esferoidais utilizando-se a técnica de extrusão e esferonização.

A presente invenção descreve um processo de obtenção de grânulos esferoidais/*pellets*, a partir de extratos vegetais, pela técnica de extrusão e esferonização. Os grânulos esferoidais como sistemas de administração de medicamentos podem oferecer vantagens terapêuticas tais como menor irritação do trato gastrintestinal e risco reduzido de efeitos colaterais devido ao *dose dumping* (BECHGAARD, H.; NIELSEN, H. G. **Controlled-release multiple-units and single-unit doses: A literature review.** *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 4, p.53-67, 1978), e vantagens tecnológicas tais como melhores propriedades de fluxo, forma farmacêutica menos friável, distribuição de tamanho uniforme, facilidade de revestimento e embalagem

(REYNOLDS, 1970). As aplicações para esse tipo de forma farmacêutica incluem tanto a liberação imediata quanto a controlada, e combinação de duas ou mais substâncias ativas em qualquer proporção na mesma unidade de dosagem, mesmo que estas sejam incompatíveis ou possuam diferentes perfis de liberação (ERKOBONI, 2007). Como os grânulos esferoidais podem dispersar-se uniformemente no trato gastrointestinal, estes também podem ser utilizados quando o prolongamento do tempo de trânsito é requerido, ou para melhorar a tolerância de algumas substâncias (DEVEREUS, J. E.; NEWTON, J. M.; SHORT, M. B. **The influence of density on the gastrointestinal transit of pellets.** *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 42, p. 500-501, 1990; CLARKE, G. M.; NEWTON, J. M.; SHORT, M. B. **Comparative gastrointestinal transit of pellet systems of varying density.** *International Journal of Pharmaceutics*, v. 114, p. 1-11, 1995). Além disso, os grânulos esferoidais também podem ser utilizados para a produção de comprimidos de liberação controlada, desde que mantenham os seus perfis de liberação originais após compressão (MEHTA, K. A.; REKHI, G. S.; PARIKH, D. M. **Extrusion/spheronization as a granulation technique.** In: PARIKH, D. M. (Ed.). *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. 2. ed. New York: Taylor & Francis Group, 2005, 624 p).

Sumário da invenção

Tendo em vista o ineditismo do emprego de extratos vegetais como matéria-prima para a produção de grânulos esferoidais, é um objeto desta invenção a obtenção de grânulos esferoidais (*pellets*), a partir de extratos vegetais, através da técnica de extrusão e esferonização.

Outro aspecto da presente invenção propõe-se a obtenção de grânulos esferoidais, independentemente da forma de obtenção do extrato e da espécie vegetal. Os produtos descritos na presente invenção - grânulos esferoidais - podem, ainda, serem aplicados com fins terapêuticos como agentes antioxidantes, estimulante e diurético e como suplemento alimentar.

Descrição das figuras e tabelas

Figura 1. Fotomicrografias do extrato seco de *Ilex paraguariensis*

Figura 2. Perfil cromatográfico dos polifenóis presentes no extrato seco de *Ilex paraguariensis*. NCA = ácido neo-clorogênico; CA = ácido clorogênico; CCA = ácido cripto-clorogênico; RU = rutina; P4, P5 e P6 = derivados dicafeoilquínicos

Tabela 1. Parâmetros tecnológicos do extrato seco de *Ilex paraguariensis*

Figura 3. Fotomicrografias dos grânulos esferoidais: A = grânulos esferoidais com aumento de 27 x; B = grânulos esferoidais com aumento 75 x; C = grânulos esferoidais crio-fraturados com aumento de 90 x; D = grânulos esferoidais após dissolução com aumento de 85 x

Tabela 2. Parâmetros tecnológicos dos grânulos esferoidais de *Ilex paraguariensis*: *Volume total de poros para poros com raio menor que 188.40 Å a $P/P_0 = 0.946298$

Tabela 3. Conteúdo de polifenóis presentes no extrato seco e grânulos esferoidais de *Ilex paraguariensis*: NCA = ácido neo-clorogênico; CA = ácido clorogênico; CCA = ácido cripto-clorogênico; RU = rutina; P4, P5 and P6 = derivados dicafeoilquínicos; \bar{x} = média; D.P. = desvio padrão

Figura 4. Perfil de dissolução dos grânulos esferoidais em água (pH 5,5) (n = 6): NCA = ácido neo-clorogênico; CA = ácido clorogênico; CCA = ácido cripto-clorogênico; RU = rutina; P4, P5 e P6 = derivados dicafeoilquínicos

Descrição Detalhada da Invenção

A extrusão e esferonização consiste num processo de aglomeração de pós finos de substância ativa e excipientes em pequenas unidades esféricas, assim denominadas grânulos esferoidais ou *pellets*, e envolve, pelo menos, cinco operações unitárias: primeiro, os materiais são (i) misturados a seco e em seguida, (ii) umedecidos e granulados para produzir uma massa úmida suficientemente plástica. A massa úmida é (iii) extrudada para formar cilindros de diâmetro uniforme, os quais são transferidos para um (iv) esferonizador, onde são moldados em partículas esféricas. As partículas esféricas são então (v) secas e, opcionalmente, (vi) classificadas para selecionar a faixa de tamanho desejado.

Ainda pode ser aplicado um revestimento para controlar a liberação do produto (ERKOBONI, D. F. **Extrusion/spheronisation**. In: GHEBRE-SELLASIE I. e MARTIN C. (Eds.) *Pharmaceutical extrusion technology*. 2. ed. New York: Informa healthcare, 2007, 400 p).

Os excipientes mais comumente empregados na produção de grânulos esferoidais são: fosfato de cálcio dibásico, lactose, celulose microcristalina e seus derivados, amido e amido pré-gelatinizado, como diluentes; crospovidona, amidoglicolato de sódio e croscarmelose sódica, como agentes desintegrantes; povidona, gelatina, derivados de celulose e acrilatos, como agentes aglutinantes; e água e alcoóis como agentes granulantes.

Para permitir uma melhor compreensão da presente invenção e demonstrar claramente os avanços técnicos obtidos, são apresentados abaixo exemplos, não limitantes, compreendendo a obtenção do extrato seco e a preparação de grânulos esferoidais.

EXEMPLOS:

EXEMPLO 1: Método de preparação do extrato seco de *Ilex paraguariensis* por *spray-drying*

Prepara-se uma solução aquosa extrativa de *Ilex paraguariensis* por decocção (96 °C por 15 min), a partir de material vegetal produzido da forma tradicional e disponível no comércio, numa relação planta:solvente 1.5:10 (m/v). A solução extrativa foi resfriada a 40°C e filtrada. Ao filtrado, adicionou-se dióxido de silício coloidal (Aerosil® 2000) numa relação excipiente:resíduo seco da solução extrativa 3:7(m/m). A dispersão resultante permaneceu sob agitação por 30 min antes de ser nebulizada. A nebulização foi realizada no equipamento Niro Production Minor atomizer (GEA, Copenhagen, Dinamarca) sob as seguintes condições de secagem: bomba de alimentação 143,0 ml/min; velocidade do aspensor 10900 rpm; temperatura de entrada: 177 ± 1 °C; temperatura de saída 99,3 ± 1 °C; diferença de pressão (Δp) 125. A dispersão foi mantida sob agitação constante durante toda a operação de secagem para garantir a homogeneidade do produto final.

Caracterização do extrato seco de *Ilex paraguariensis*

1. Rendimento e conteúdo de umidade

O rendimento do extrato seco de *Ilex paraguariensis* foi calculado como a diferença entre o peso teórico do material sólido presente na dispersão nebulizada e o peso do material seco obtido no final do processo de nebulização, considerando-se o conteúdo de umidade determinado por titulometria.

2. Tamanho de partícula

O tamanho médio de partícula do extrato seco de *Ilex paraguariensis* foi determinado por difratometria a laser (Malvern, Worcestershire, Inglaterra).

3. Densidades bruta e de compactação (Fator de Hausner e Índice de Carr)

As determinações das densidades brutas e de compactação foram realizadas em volúmetro de compactação (J. Engelsmann AG, Ludwigshafen, Rhein, Alemanha). A densidade bruta foi calculada como a razão entre o peso da amostra pesada (g) e o volume inicial (mL), e a densidade de compactação como a razão entre o peso da amostra pesada (g) e o volume final (mL) após compactação. O Fator de Hausner e Índice de Carr foram calculados de acordo com as equações abaixo:

$$\text{Índice de Carr (\%)} = \frac{(\text{Densidade de compactação} - \text{Densidade bruta})}{\text{Densidade de compactação}} \times 100$$

$$\text{Fator de Hausner} = \frac{\text{Densidade de compactação}}{\text{Densidade bruta}}$$

4. Ângulo de repouso

O ângulo de repouso foi determinado de acordo com a seguinte equação:

$$\text{Tg } \theta = h / r$$

$\text{Tg } \theta$ = tangente do ângulo de repouso; h = altura; r = raio

5. Microscopia eletrônica de varredura

As fotomicrografias do extrato seco de *Ilex paraguariensis* foram realizadas em Microscópio eletrônico de varredura Jeol JSM 6060 (Tokyo, Japão) a uma voltagem de 10 kV. As amostras foram previamente metalizadas com ouro em suporte de alumínio.

6. Doseamento dos polifenóis

A análise do extrato de *Ilex paraguariensis* foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência de acordo com o método descrito por YATSU, F. K. J., BORGHETTI, G. S., BASSANI, V. L. **Technological Characterization and Stability of *Ilex paraguariensis* St. Hil. Aquifoliaceae (Mate') Spray-Dried Powder**, Journal of Medicinal Food v. 14, p. 413–419, 2011. Para tanto, empregou-se um cromatógrafo Shimadzu Prominence (Kyoto, Japão) acoplado a um detector SPD-20A UV/VIS e uma coluna Shimadzu RP-18 (CLC-ODS (M) 250 x 4.6 mm d. i., 5 µm de tamanho de partícula) guardada por uma pré-coluna Waters (20 x 3.9 mm d. i., 10 µm de tamanho de partícula). A fase móvel foi constituída de (A) ácido acético 2.0 % (v/v) e (B) metanol:água (85:15, m/m). O gradiente de eluição foi 31 % B (0-10 min), 31-56 % B (10-25 min), 56 % B (25-33 min), 56-77 % B (33-45 min), 77-56 % B (45-50 min) e 56-31 % B até 60 min. A taxa de fluxo foi 0.7 mL/min e o volume de injeção 20 µL. O comprimento de onda foi 340 nm e as análises foram realizadas em temperatura ambiente. Ácido clorogênico e rutina foram utilizados como padrões externos.

Resultados

O rendimento do processo de secagem da solução extrativa por *spray-drying* foi de 67 %, valor considerado adequado, e o conteúdo de umidade foi de 6,64 %, inferior ao máximo referido por LIST e SCHMIDT (1989) (List PH, Schmidt PC: **Phytopharmaceutical technology**. 1st ed. CRC Press, Boca Raton, 1989, p. 374.) para extratos secos armazenados em embalagem não hermética (tabela 1).

O índice de *Carr* (CI) e o fator de *Hausner* (HR) são freqüentemente usados como indicativo da fluidez de um pó. Valores de CI abaixo de 15 e de HR menor que 1,25 indicam boa fluidez. Como uma medida indireta do fluxo, o ângulo de repouso também foi determinado. Valores de ângulo de repouso inferiores a 30° caracterizam materiais de fluxo livre. Os resultados obtidos indicam um material com boa fluidez. Além disso, as partículas do extrato se mostraram esféricas, ocas e com uma superfície pouco rugosa, o que

provavelmente contribuiu para a sua baixa tendência de aglomeração (tabela 1 e figura 1).

A análise cromatográfica (CLAE) do extrato revela um extrato rico em constituintes polifenólicos com perfil cromatográfico semelhante ao descrito por SILVA, F. A. **Avaliação tecnológica e atividade antioxidante de produtos secos por *spray-drying* de *Ilex paraguariensis* A. St. Hil. - Aquifoliaceae (Erva-mate)**. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007: ácido neo-clorogênico (NCA), ácido clorogênico (CA), ácido criptoclorogênico (CCA), rutina (RU), P4, P5 e P6, sendo os últimos três compostos, provavelmente, derivados dicafeoilquínicos (3,4-O-dicafeoilquínico; 4,5-O-dicafeoilquínico; 3,5-O-dicafeoilquínico ou 1,5-O-dicafeoilquínico) (figura 2 e tabela 3).

EXEMPLO 2: Preparação dos Grânulos esferoidais de *Ilex paraguariensis*

Os grânulos esferoidais foram compostos por extrato seco de *Ilex paraguariensis* (40 %, m/m), celulose microcristalina (60 %, m/m) e água (70 %, m/m). Após os pós serem misturados por 5 min em agitador planetário (Britânia, Curitiba, Brasil), acrescentou-se água lentamente à mistura e a agitação foi mantida por mais 15 min. A massa úmida foi extrudada, em temperatura ambiente (18-22 °C), em malha de 1 mm de diâmetro a 16 rpm (Caleva 20 extruder, Dorset, Inglaterra). O extrudato foi esferonizado (Caleva 250, Dorset, Inglaterra) por 4 min em disco de 22.5 mm de diâmetro a 1.000 rpm. Os grânulos esferoidais foram secos a 40°C por 30 min em leito fluidizado (Mycrolab Hüttlin GmbH, Steinhen, Alemanha).

Caracterização dos Grânulos esferoidais de *Ilex paraguariensis*

1. Rendimento

O rendimento foi calculado como a diferença entre o peso teórico da formulação e o peso dos grânulos esferoidais obtidos ao final do processo com tamanho de partícula entre 0,80 e 1,18 mm.

2. Análise granulométrica

A distribuição do tamanho de partícula foi determinada com auxílio de um tamisador mecânico (Haver and Bocker, Westfalen, Alemanha) contendo as seguintes malhas: 0,18; 0,21; 0,25; 0,30; 0,42; 0,71 e 0,80 mesh. Amostras de 10 g foram agitadas por 2 min com intervalo de 10 s e amplitude de 1.

3. Microscopia eletrônica de varredura

As fotomicrografias do extrato seco de *Ilex paraguariensis* foram realizadas em Microscópio eletrônico de varredura Jeol JSM 6060 (Tokyo, Japão) a uma voltagem de 10 ou 20 kV. As amostras intactas e criofaturadas foram previamente metalizadas com ouro em suporte de alumínio.

4. Densidade aparente

A densidade aparente foi determinada com auxílio de picnômetro de hélio (Ultrapycnometer 1000, Quantachrome Instruments, Boynton Beach, USA).

5. Área superficial específica e distribuição de tamanho e volume de poro

Área superficial específica e distribuição de tamanho e volume de poro dos grânulos esferoidais (0,80 a 1,20 mm) com auxílio do equipamento Autosorb-1 (BET method, Quantachrome Instruments, Boynton Beach, USA).

6. Doseamento dos polifenóis

Utilizou-se a mesma técnica empregada no doseamento dos polifenóis presentes no extrato seco de *Ilex paraguariensis*.

7. Ensaio de dissolução

A dissolução dos grânulos esferoidais (0,80 a 1,18 mm) foi realizada com o aparato II da USP 31 (Pharmatest PTWS II, Hainburg, Alemanha), utilizando pás a 75 rpm e 700 mL de água (pH 5,5) como meio de dissolução 37 ± 0.5 °C (n = 6). Alíquotas (5 mL) do meio de dissolução foram coletadas manualmente após 5, 15, 30, 45 e 60 min, filtradas em membrana de 0.45 mm (Millipore, HVLP) e analisadas por cromatografia líquida.

Resultados

O rendimento dos grânulos esferoidais na faixa de 0,8 e 1,18 mm (diâmetro médio de 1,10 mm) foi de 78,7 % e teor de umidade residual (3,64 %) (tabela 2).

A julgar pela aparência de alguns grânulos que apresentaram uma cicatriz na região central, que pode ser considerado uma forma de transição entre os halteres e a forma esferóide, a esferonização pode ter ocorrido pelo mecanismo descrito por ROWE (1985). **Spheronization: A novel pill-making process?** *Pharmaceutics International*, 6, 119-123) (figura 3).

A análise cromatográfica (CLAE) dos grânulos revelou um perfil cromatográfico semelhante ao do extrato seco (tabela 3). Em água, a dissolução máxima dos polifenóis ficou entre 89,44 e 100,05 % (figura 4).

Reivindicações

1. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE GRÂNULOS ESFEROIDAIS/PELLETS A PARTIR DE EXTRATOS VEGETAIS E PRODUTOS OBTIDOS, caracterizado por o extrato vegetal ser produzido a partir de *Ilex paraguariensis* (erva-mate).
2. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE GRÂNULOS ESFEROIDAIS/PELLETS A PARTIR DE EXTRATOS VEGETAIS E PRODUTOS OBTIDOS de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por extrato vegetal sólido, mole ou líquido.
3. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE GRÂNULOS ESFEROIDAIS/PELLETS A PARTIR DE EXTRATOS VEGETAIS E PRODUTOS OBTIDOS de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por a obtenção do extrato vegetal independe da forma de obtenção da solução extrativa da referida espécie e/ou da composição do líquido extrator utilizado para esse propósito.
4. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE GRÂNULOS ESFEROIDAIS/PELLETS A PARTIR DE EXTRATOS VEGETAIS E PRODUTOS OBTIDOS de acordo com as reivindicações 1-3, caracterizado por compreender as operações unitárias:
 - (i) mistura a seco dos materiais;
 - (ii) umedecer e granular para produzir uma massa úmida suficientemente plástica.
 - (iii) a massa úmida é extrudada para formar cilindros de diâmetro uniforme;
 - (iv) transferir os cilindros para um esferonizador, onde são moldados em partículas esféricas.
 - (v) secagem das partículas esféricas e, opcionalmente, (vi) classificadas para selecionar a faixa de tamanho desejado.
5. PRODUTOS OBTIDOS, de acordo com as reivindicações 1-4, caracterizado por compreender excipientes: fosfato de cálcio dibásico, lactose, celulose microcristalina e seus derivados, amido e amido pré-gelatinizado; crospovidona, amidoglicolato de sódio, croscarmelose sódica, povidona, gelatina, acrilatos, dióxido de silício coloidal; quitosana e seus derivados em água e alcoóis utilizados puros ou em misturas de quaisquer proporções.

6. PRODUTOS OBTIDOS de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por os grânulos esferoidais serem aplicados com fins terapêuticos como agentes antioxidante, estimulante e diurético e como suplemento alimentar.

FIGURAS

Figura 1

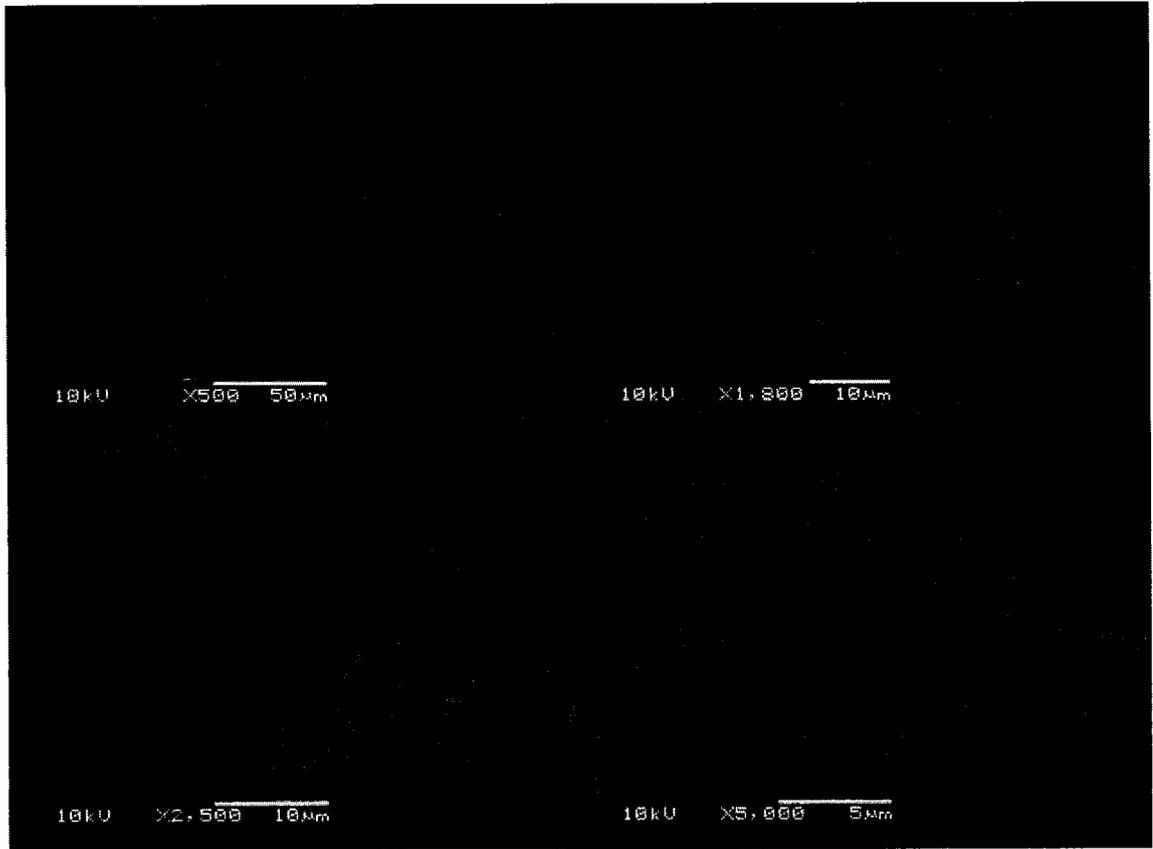


Figura 2

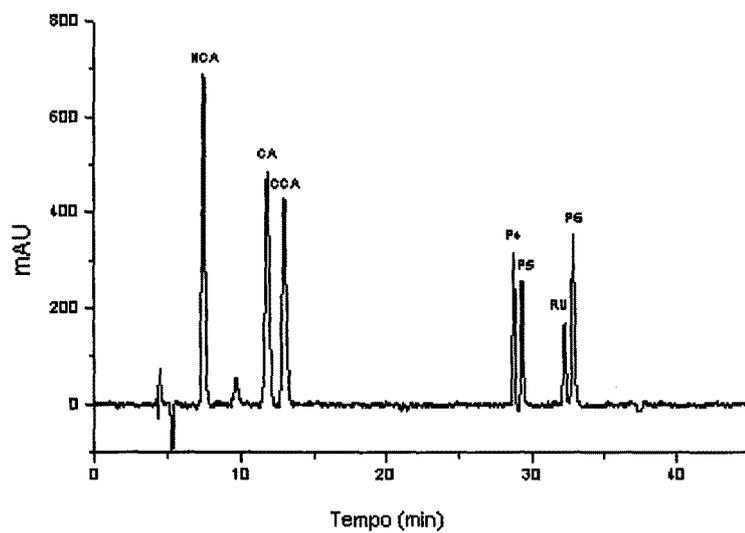


TABELA 1

Parâmetros tecnológicos	
Conteúdo de umidade (%)	6,64
Rendimento (%)	67
Densidade bruta (g/mL)	0,75
Densidade de compactação (g/mL)	0,85
Fator de <i>Hausner</i>	1,13
Índice de <i>Carr</i> (%)	11,19
Ângulo de repouso	27,78
Tamanho médio de partícula (µm)	19,6

Figura 3

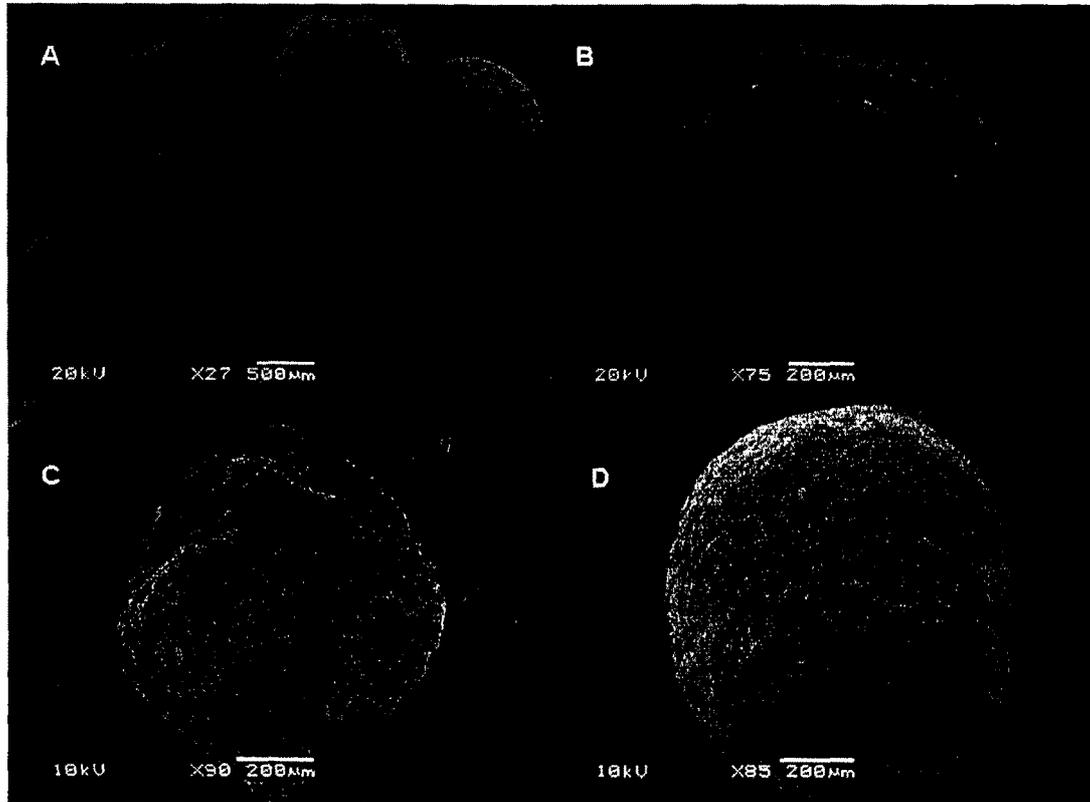


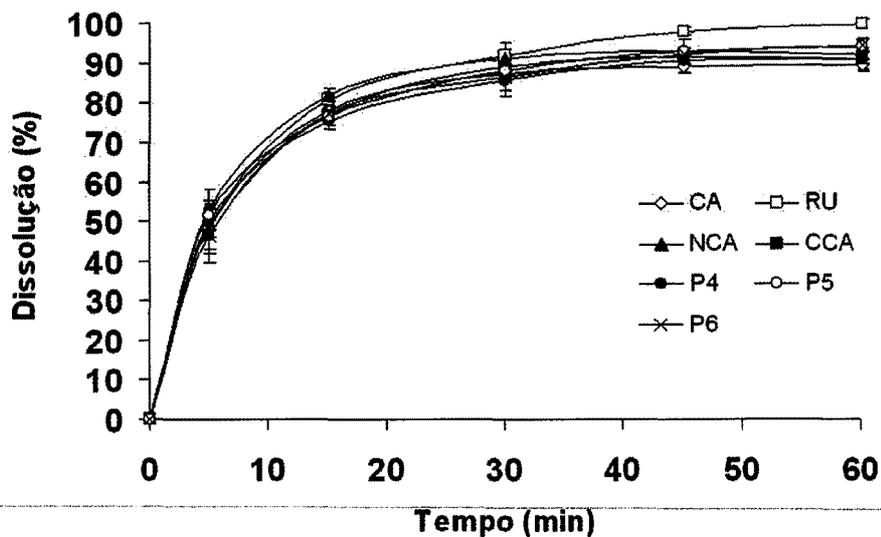
TABELA 2

Parâmetros tecnológicos	
Rendimento(%)	78,7
Conteúdo de umidade (%)	3,64
Diâmetro médio (mm)	1,10
Densidade aparente (mg/mL)	1,60
Área superficial específica (m ² /g)	6,92
Tamanho de poro* (Å)	2,95
Volume de poro (10 ⁻³ cm ² /g)	10,21

TABELA 3

Picos	Extrato (mg/g) (\bar{X} ; D.P.)	Grânulos esferoidais (mg/g) (\bar{X} ; D.P.)	Recuperação (%)
NCA*	49,74 (0,02)	47,97 (0,12)	96,4
CA	43,63 (0,29)	43,41 (0,01)	99,5
CCA*	41,52 (0,02)	41,39 (0,67)	99,7
P4*	20,05 (0,36)	19,21 (0,07)	95,8
P5*	16,10 (0,52)	14,91 (0,33)	92,6
RU	15,85 (0,45)	13,14 (0,23)	82,9
P6*	22,62 (0,08)	19,37 (0,33)	85,6
Total	209,52 (1,50)	199,40 (0,85)	95,2

Figura 4



Resumo

**PROCESSO DE OBTENÇÃO DE GRÂNULOS ESFEROIDAIS/*PELLETS* A PARTIR DE
EXTRATOS VEGETAIS E PRODUTOS OBTIDOS**

A presente invenção descreve um processo de obtenção de grânulos esferoidais/*pellets*, a partir de extratos vegetais, pela técnica de extrusão e esferonização e aos produtos obtidos. Os produtos descritos na presente invenção - grânulos esferoidais - podem, ainda, serem aplicados com fins terapêuticos como agentes antioxidantes, estimulante e diurético e como suplemento alimentar.