



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Avaliação Biofarmacotécnica de potencial excipiente farmacêutico:
pó de mesocarpo de babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.)**

ILKA DE CARVALHO BARROS

TERESINA – PIAUÍ

2011

ILKA DE CARVALHO BARROS

**Avaliação Biofarmacotécnica de potencial excipiente farmacêutico:
pó de mesocarpo de babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.)**

Dissertação, como requisito complementar, para obter o título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal do Piauí (UFPI).

Orientador: Prof. Dr. Lívio César Cunha Nunes
Co-orientador: Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho

TERESINA – PIAUÍ

2011

ILKA DE CARVALHO BARROS

**Avaliação Biofarmacotécnica de potencial excipiente farmacêutico:
pó de mesocarpo de babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.)**

Dissertação defendida sob a avaliação da Comissão Examinadora constituída por:

Presidente e Examinador Interno: **Prof. Dr. Lívio César Cunha Nunes**

(Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí)

Assinatura: _____

Examinador Externo: **Prof. Dr. Stanley Juan Chavez Gutierrez**

Universidade Federal do Piauí - Piauí.

Assinatura: _____

Examinador Externo: **Prof. Dr. Nougá Cardoso Batista**

Universidade Estadual do Piauí – UESPI

Assinatura: _____

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

REITOR

Prof. Dr. Luiz de Sousa Santos Júnior

VICE-REITOR

Prof. Dr. Edwar de Alencar Castelo Branco

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Saulo Cunha de Serpa Brandão

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. MSc. Antonio dos Santos Rocha Filho

VICE-DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. José Guilherme Ferre Pompeu

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

Prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas

**SUB-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

Prof. Dr. Lívio César Cunha Nunes

LABORATÓRIOS E INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

Núcleo de Tecnologia Farmacêutica (NTF) – UFPI

Prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas

Campus Universitário Ministro Petrônio Portela – Bairro Ininga

Cep: 64049-550 - Teresina-PI – Brasil.

Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos (LTM) - DCFAR - UFPE

Responsável: Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto.

Av. Prof. Arthur de Sá, S/N. Cidade Universitária.

CEP: 50.740-521- Recife-PE – Brasil.

Laboratórios do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Piauí - UFPI

Responsável: Prof. Dr. Stanley Juan Chavez Gutierrez

Campus Universitário Ministro Petrônio Portella, Bairro Ininga.

CEP: 64049-550 – Teresina-PI – Brasil.

“Bonito mesmo é essa coisa da vida: Um dia, quando menos se espera, a gente se supera e chega mais perto de ser quem na verdade a gente é.”

(Caio Fernando Abreu)

AGRADECIMENTOS

O ato de agradecer e dizer humildemente um simples obrigado se resume em apresentar quem fez parte dessa dissertação, seja direta ou indiretamente: em casa, universidade, local de trabalho, na casa dos amigos e amigas, através das mensagens de incentivo pela Internet e no trabalho, isto é, quem acreditou e contribuiu de alguma forma para que este se concretizasse. São tantos e tão especiais, por isso fundamentais nesse processo.

A Deus sempre presente e minha família amada. Minha mãe e meu pai, MARIA JOSÉ CARVALHO BARROS e FRANCISCO DAS CHAGAS BARROS e minhas irmãs IVNE, IDNA razão pela qual eu cheguei até aqui. Exemplo de fé, coragem e força!

Em especial, agradeço muito ao meu noivo ALEX ALLEN pelo amor, paciência, dedicação, suporte e atenção nos momentos mais difíceis de produção.

Ao Prof. Dr. LÍVIO CÉSAR CUNHA NUNES, pela orientação e paciência.

Ao Prof. Dr. JOSÉ LAMARTINE SOARES, pelas sugestões e contribuições nesse projeto.

Aos acadêmicos de farmácia HANDERSON RODRIGUES, PAOLLA POLICARPO, YTALLO BARROS e amigos: ANA PAULA, ANDRÉ IGOR, HÉLIO BARROS, KAMILA HOLANDA, MARXWELL ARRUDA, SANDRA GUIMARÃES, ANDRÉ LUIS CARVALHO, VIVIANE MARIA pelas experiências compartilhadas.

Aos amigos e amigas, colegas de trabalho e de mestrado por todos os momentos de ensinamento e relaxamento que me proporcionaram.

A todos que contribuíram direta e indiretamente para a realização desse projeto.

MUITO OBRIGADA!

LISTA DE FIGURAS

Capítulo 1

- Figura 1. Corte esquemático do coco babaçu com os seus principais componentes. (A) Corte transversal. (B) Corte longitudinal. Legenda: a - epicarpo, b – mesocarpo, c - endocarpo e d - amêndoa..... 23
- Figura 2. Esquema da composição e avaliação proporcional do fruto do babaçu..... 23
- Figura 3. Visão geral da palmeira do babaçu, "Região dos Cocais" (*Orbygnia phalerata* Mart) 24
- Figura 4: Áreas de ocorrência do Babaçu babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.)..... 25
- Figura 5: Estrutura molecular do Amido e da Celulose 31

Capítulo 2

- Figura 1. Análise reológica do pó do mesocarpo de babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.). (A) Determinação da velocidade de escoamento; (B) Determinação do ângulo de repouso..... 51
- Figura 2. Distribuição granulométrica das amostras do pó Mesocarpo de babaçu, celulose microcristalina e granulado do mesocarpo de babaçu 54
- Figura 3. Curva de retenção e passagem da análise granulométrica do pó do mesocarpo de babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.). 56
- Figura 4. Curva da análise termogravimetria (TGA) das amostras de Amido, Celulose e Mesocarpo do babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.)..... 59
- Figura 5. Curva da análise térmica diferencial (DTA) das amostras de Amido, celulose microcristalina e Mesocarpo do babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.)..... 61
- Figura 6. Difratoograma do pó do Mesocarpo de babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.)..... 63
- Figura 7. Difratoograma do amido 63
- Figura 8. Difratoograma da celulose microcristalina 63

Capítulo 3

- Figura 1. Cápsulas contendo mesocarpo de babaçu como excipiente. A) Paracetamol 500 mg. B) Diclofenaco 50 mg..... 77
- Figura 2. Comparação entre as porcentagens de diclofenaco dissolvido (%) em função do tempo a partir das cápsulas manipuladas com babaçu e celulose microcristalina como excipiente..... 83

Figura 3. Comparação entre as porcentagens de paracetamol dissolvido (%) em função do tempo a partir das cápsulas manipuladas com babaçu e celulose microcristalina como excipiente..... 83

LISTA DE QUADROS

Capítulo 2

Quadro 1. Análise granulométrica do pó do mesocarpo de babaçu (<i>Orbignya phareolata</i> Mart.).	55
Quadro 2. Classificação dos pós-vegetais segundo a Farmacopéia brasileira.....	56
Quadro 3. Análise das características reológicas do pó de mesocarpo de babaçu (<i>Orbignya phareolata</i> Mart.), da celulose microcristalina e do granulado do Babaçu.....	57
Quadro 4. Eventos encontrados a curva TG do amido, mesocarpo de babaçu e celulose com suas respectivas faixas de temperatura e perda de massa.....	59
Quadro 5. Eventos encontrados na curva DTA do mesocarpo de babaçu (<i>Orbignya phareolata</i> Mart.) com suas respectivas faixas de temperatura, picos e entalpia de reação.....	61
Quadro 6. Eventos encontrados na curva DTA do amido com suas respectivas faixas de temperatura, picos e entalpia de reação.....	61
Quadro 7. Eventos encontrados na curva DTA da celulose com suas respectivas faixas de temperatura, picos e entalpia de reação.....	61

Capítulo 3

Quadro 1. Concentração e tamanho correspondente das cápsulas conforme princípio ativo.....	76
Quadro 2. Limites de variação do peso médio de cápsulas gelatinosas duras.....	78
Quadro 3. Parâmetros utilizados no teste de dissolução das cápsulas produzidas de diclofenaco e paracetamol.....	79
Quadro 4. Determinação do peso médio das formulações produzidas com os excipientes: pó do mesocarpo de babaçu (<i>Orbignya phareolata</i> Mart.) e celulose microcristalina.....	80
Quadro 5. Determinação do tempo de desintegração das formulações produzidas com os excipientes: pó de mesocarpo de babaçu (<i>Orbignya phareolata</i> Mart.) a celulose microcristalina.....	81

Quadro 6. Equações da reta e coeficientes de correlação linear obtidos na curva de calibração dos princípios ativos: diclofenaco e paracetamol.....	81
Quadro 7. Porcentagem média e desvio padrão de diclofenaco e paracetamol obtidas no teste de dissolução.....	82
Quadro 8. Comparação entre os valores de eficiência de dissolução (%ED) das formulações avaliadas.....	84

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ABS	Absorbância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CV%	Coefficiente de Variação Relativo
D _b	Densidade Bruta
D _c	Densidade Compactada
DP	Desvio Padrão
DTA	Análise Térmica Diferencial
ED%	Eficiência de Dissolução
FH	Fator de Hausner
IC	Índice de Compressibilidade
IPEC - América	International Pharmaceutical Excipients Council of the Americas
NTF	Núcleo de Tecnologia Farmacêutica
%	Porcentagem
R	Coefficiente de correlação linear
TG	Análise termogravimétrica
USP	United States Pharmacopeia
UV	Ultravioleta

Avaliação Biofarmacotécnica de potencial excipiente farmacêutico: pó de mesocarpo de babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.). BARROS, I.C. (Dissertação – Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Teresina – PI: UFPI, 2011.

RESUMO

As cápsulas são formas farmacêuticas extremamente versáteis para a administração de fármacos por via oral. Existe uma antiga preocupação com o estudo de matérias primas alternativas para obtenção de excipientes farmacêuticos para formulações sólidas. Considerando a grande disponibilidade, produção em larga escala, seu teor de amido e a marginalização do mesocarpo de babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.) é de grande interesse o estudo da viabilidade deste resíduo agrícola como excipiente farmacêutico. Primeiramente foi realizada a caracterização reológica do mesocarpo de babaçu (MB) e celulose (ângulo de repouso, velocidade de escoamento, densidade bruta e compactada, fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade) e térmica (termogravimetria - TG e análise térmica diferencial - DTA) do MB, celulose e amido. Em seguida, foram preparados dois lotes de cápsulas de diclofenaco de sódio 50mg e paracetamol 500 mg. O primeiro lote contendo como excipiente o pó MB e o outro lote contendo celulose microcristalina. Essas cápsulas foram submetidas a testes de controle de qualidade: peso médio, desintegração e dissolução. Os perfis de dissolução obtidos utilizando as condições especificadas na farmacopéia e a concentração dos fármacos foi determinada por espectrofotometria UV. A partir da área sob a curva do perfil de dissolução foi calculada a eficiência de dissolução (ED%). Para comparar os dados da ED% foi necessário o tratamento estatístico empregando-se teste de t de Student. Na caracterização reológica o pó de MB bem como o seu granulado apresentaram resultados satisfatórios para a utilização dessa matéria-prima como excipiente quando comparados às características da celulose microcristalina. Na caracterização térmica por TG e DTA do MB, amido e celulose foi constatado que o babaçu apresentou características térmicas semelhantes aos dois excipientes já amplamente utilizados: amido e celulose microcristalina. Foi observado que o MB possui maior similaridade com as propriedades térmicas do amido devido a sua composição predominantemente amilácea. Quanto aos testes de peso médio e desintegração os dois lotes apresentaram resultados bem próximos. Apesar dos valores próximos encontrados após o tempo de dissolução máximo especificado pela farmacopéia, a comparação estatística entre as médias de ED% para as formulações através do teste t (intervalo de confiança de 95%) indicou que existe diferenças estatisticamente significativas. As formulações com mesocarpo de babaçu apresentaram um perfil de liberação ligeiramente superior quanto à liberação do fármaco *in vitro*. O grande consumo na alimentação humana associado aos resultados obtidos sugere perspectivas promissoras em relação a viabilidade do pó do mesocarpo de babaçu como excipiente farmacêutico para produção de cápsulas de uso oral.

Palavras-Chave: babaçu; excipientes; dissolução; reologia; pré-formulação

Biopharmaceutical evaluation of potential pharmaceutical excipient: babassu mesocarp powder (*Orbignya phalerata* Mart.). BARROS, I.C. Teresina - PI: UFPI, 2011. (Dissertation - Master in Pharmaceutical Sciences).

ABSTRACT

The capsules are extremely versatile pharmaceutical forms for administration of drugs orally. There is a longstanding concern with the study of alternative raw materials for obtaining pharmaceutical excipients for solid formulations. Considering the wide availability, large-scale production, its starch content and the marginalization of babassu mesocarp (*Orbignya phalerata* Mart.) Is of great interest to study the viability of this agricultural waste such as pharmaceutical excipient. **METHODS:** We first carried out the rheological characterization of babassu mesocarp (MB) and cellulose (angle of repose, flow velocity, bulk density, compacted factor Hausner index, compressibility and compactability) and thermal (thermogravimetry - TG and thermal analysis Differential - DTA) of MB, cellulose and starch. Were then prepared two batches of capsules 50mg diclofenac sodium and paracetamol 500 mg. The first batch containing the excipient powder as MB and the other lot containing microcrystalline cellulose. These capsules were tested for quality control: weight, disintegration and dissolution. The dissolution profiles obtained using the conditions specified in the pharmacopeia of drugs and the concentration was determined by UV spectrophotometry. From the area under the curve of the dissolution profile was calculated dissolution efficiency (ED%). To compare the data from the ED% was necessary statistical treatment employing Student's t test. In the powder rheological characterization of MB and its granules showed satisfactory results for the use of this raw material as an excipient when compared to the characteristics of microcrystalline cellulose. In thermal characterization by TG and DTA MB, starch and cellulose was found that the babassu presented two thermal characteristics similar to those already widely used Excipients: starch and microcrystalline cellulose. It was observed that the MB has greater similarity with the thermal properties of starch due to its predominantly starch composition. Tests for weight and disintegration of the two lots showed very close results. Despite the close values found after the dissolution time than specified by pharmacopeia, statistical comparison between the average ED% for formulations using the t test (confidence interval 95%) indicated that significant differences exist. The formulations with babassu mesocarp showed a release profile slightly better in terms of drug release in vitro. The high consumption in food associated with the results suggests promising perspectives regarding the viability of babassu mesocarp powder as a pharmaceutical excipient for the production of capsules for oral use.

Keywords: babassu, excipients, dissolution, rheology, pre-formulation.

SUMÁRIO

1 Introdução	17
2 Objetivos	19
2. 1 Objetivo Geral.....	19
2. 2 Objetivos Específicos.....	19
Referências.....	20
3 Revisão da Literatura	21
Capítulo 1. Babaçu (<i>Orbignya phareolata</i> Mart.): potencial para o desenvolvimento de novos excipientes farmacêuticos	21
3.1 Babaçu (<i>Orbignya phalerata</i> Mart.).....	22
3.1.1 Origem do nome, descrição Botânica e composição.....	22
3.1.2 Áreas de ocorrência do Babaçu (<i>Orbignya phareolata</i> Mart.).....	23
3.1.3 Produtos do babaçu e sua Importância econômica, social e ambiental.....	25
3.1.4 Mesocarpo de babaçu.....	27
3.2 Excipientes.....	28
3.2.1 Conceito, seleção e segurança dos excipientes.....	28
3.2.2 Classes de excipientes.....	29
3.2.3 Reologia.....	33
3.2.4 Estudos de Compatibilidade entre Fármacos e Excipientes	34
3.2.5. Cápsulas.....	35
3.2.6 Excipientes na Indústria Farmaceutica e legislação.....	36
3.2.8 Desenvolvimento de novos excipientes.....	37
4.0 Considerações Finais.....	38
5.0 Referências.....	39
4. Caracterização reológica e térmica das matérias-primas	46
Capítulo 2. Caracterização reológica e térmica do pó de mesocarpo de babaçu (<i>Orbignya phalerata</i> Mart): Avaliação do potencial de utilização como excipiente	46
4.1 Introdução.....	49
4.2 Materiais e Métodos.....	50

4.2.1	Matérias-primas.....	50
4.2.2	Método.....	50
4.2.3	Granulometria.....	50
4.2.4	Reologia.....	51
4.2.5	Análise Térmica.....	53
4.2.6	Difração de raio X.....	53
4.3	Resultados e Discussão.....	54
4.4	Conclusão.....	65
4.5	Referências.....	66
5.	Desenvolvimento tecnológico de cápsulas.....	71
Capítulo 3 - Desenvolvimento tecnológico e avaliação biofarmacêutica de cápsulas de diclofenaco sódico e paracetamol com o mesocarpo de babaçu (<i>O. phalerata</i> Mart) como excipiente farmacêutico.....		
5.1	Introdução.....	74
5.2	Materiais e Métodos.....	75
5.2.1	Matérias-primas.....	75
5.2.2	Método.....	76
5.2.3	Produção de cápsulas.....	76
5.2.3	Controle de qualidade das cápsulas.....	77
5.2.4	Eficiência de dissolução (ED%)	79
5.3	Resultados e Discussão.....	80
5.4	Conclusão.....	85
5.5	Referências.....	86
6.	Conclusão	90
7.	Perspectivas.....	91
	Apêndices.....	92

1 Introdução

A pesquisa na área da tecnologia farmacêutica tem-se centrado nos últimos anos em desenvolver formas de administração sofisticadas como lipossomas, nanopartículas, dispositivos auto-regulados e sistemas vetorizados, cuja tecnologia de fabricação, e mesmo sua eficácia, ainda estão distantes de possuir uma relação de custo-benefício que viabilize sua produção industrial e que, ao menos por enquanto, estarão restritos a um número reduzido de fármacos de elevado valor agregado. Em contrapartida a indústria farmacêutica, ainda hoje, concentra seus esforços na veiculação de fármacos através das formas de dosagem tradicionais. Estima-se que 80% de todas as formas farmacêuticas produzidas na indústria sejam concebidas na forma de comprimidos ou cápsulas, devido à precisão na dosagem, a boa aceitação pelo paciente, a estabilidade e a facilidade e baixo custo de produção (AULTON 2007).

Existem diferentes estratégias para desenvolver adjuvantes desde a síntese de novos materiais, a modificação química a partir de substratos conhecidos (semi-síntese) ou o processamento farmacotécnico de materiais já existentes. A síntese química de novos materiais necessita vários anos de pesquisa e acarreta um elevado custo devido aos ensaios de segurança e toxicidade necessários para aprovação pelas agências regulatórias (DEMERLIS et al., 2009).

Modificações físicas e físico-químicas a partir de materiais pré-existentes, muitos deles provenientes da indústria alimentícia, constitui a estratégia mais utilizada para conceber novos excipientes (DEMERLIS *et al*, 2009; PIFFERI, 1999).

Um dos principais produtos extrativos do Brasil, contribuindo sobremaneira para a economia de alguns estados da Federação, o babaçu (*Orbignya sp.*). O seu aproveitamento tem-se restringido a utilização da amêndoa, que representa, em média, apenas 7% do peso do fruto. Entretanto, as outras frações do fruto (epicarpo, mesocarpo e endocarpo) representam um considerável potencial para a produção de carvão, alcatrão, gás combustível, amido e álcool (NASCIMENTO, 2004).

O mesocarpo de babaçu apresenta cerca de 68,3% de amido (NASCIMENTO, 2004). Esta característica permite variadas aplicações industriais. Amidos são biopolímeros naturais, rentáveis e sem toxicidade amplamente utilizados como aglutinantes e desintegrantes na área farmacêutica (AULTON 2007; DEMIRGÖZ, D. et al., 2000).

Existe uma antiga preocupação com o estudo de matérias primas alternativas para obtenção de excipientes farmacêuticos. Investigações na busca de fontes alternativas de amido demonstraram a importância de outras fontes. (ADEBAYO et al., 2008; CASAS et al., 2010).

Apesar do largo uso popular e secular da farinha do mesocarpo de babaçu e sua composição rica em amido inexistem trabalhos que avaliem a sua potencialidade como excipiente na indústria farmacêutica.

Por estas razões, e considerando a grande disponibilidade dos resíduos do babaçu, produção em larga escala, sua disponibilidade anual, seu teor de amido e a marginalização do seu uso, entendemos ser de grande interesse o estudo da viabilidade deste resíduo agrícola como excipiente farmacêutico.

2 Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a viabilidade de utilização do mesocarpo de babaçu (*Orbignya phareolata* Mart.) na indústria farmacêutica como novo excipiente na produção de cápsulas.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar as características e propriedades reológicas do pó e granulado do mesocarpo de babaçu;
- Fazer estudos de pré-formulação com a caracterização térmica (TG e DTA) e difratométrica do mesocarpo de babaçu;
- Obter cápsulas com o pó do mesocarpo de babaçu e celulose e avaliar o comportamento dessa matéria-prima nas etapas tecnológicas de produção bem como analisar as propriedades desintegrante e diluente do mesocarpo de babaçu através do controle de qualidade das cápsulas produzidas;

Referências

ADEBAYO, S.A.; Brown-Myrie, E.; ITIOLA, O.A. Comparative disintegrant activities of breadfruit starch and official corn starch. **Powder Technology**. v. 181, p 98-103, 2008.

AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed, 2007.

CASAS, M.; FERRERO, C.; JIMÉNEZ-CASTELLANOS, M.R. **Graft tapioca starch copolymers as novel excipients for controlled-release matrix tablets**. Carbohydr. Polymeros. v. 80, p. 71–77, 2010.

DEMERLIS, C.; GOLDRING, J.; VELAGALETI, R.; BROCK, W.; OSTERBERG, R. Regulatory Update: The IPEC Novel Excipient Safety Evaluation Procedure. **Pharmaceutical Technology**. v. 33, n. 11, p. 72-82, 2009.

DEMIRGÖZ, D.; ELVIRA, C.; MANO, J. Chemical modification of starch based biodegradable polymeric blends: effects on water uptake, degradation behaviour. **Polym. Degrad. Stab**, v. 70, n. 2, p. 161-170, 2000.

NASCIMENTO, U.S. **Carvão de Babaçu como Fonte Térmica para Sistema de Refrigeração por absorção no Estado do Maranhão**, Campinas: Faculdade de Engenharia Mecânica, Universidade Estadual de Campinas, p. 82, 2004. Trabalho Final de Mestrado Profissional.

PIFFERI, G.; SANTORO, P.; MASSIMO, P. Quality and functionality of excipients. **II Farmaco**, v. 59, p. 1-14, 1999.

Capítulo 1

3.0 Revisão da literatura

Babaçu (*Orbignya phareolata* Mart.): potencial para o desenvolvimento de novos excipientes farmacêuticos

Babaçu (*Orbignya phareolata*): potencial para o desenvolvimento de novos excipientes farmacêuticos

3.1 Babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.).

3.1.1 Origem do nome, descrição botânica e composição

O nome do babaçu tem origem Tupi-Guarani: ba = fruto; açu = grande. É uma palmeira nativa das regiões norte, nordeste e central do Brasil. Algumas espécies são identificadas nas diferentes regiões como *Orbignya phalerata* Martius, *O. martiana* Barbosa Rodrigues, *O. barbosiana* Burret. A espécie *Orbignya oleifera* Burret, chamada de babaçu do cerrado, é encontrada nos estados de Minas Gerais e Bahia, onde serve basicamente para produção de óleo para subsistência (CRUZ, 2006).

Orbignya phareolata Mart, família *Acaraceae* [*Palmae*], é uma palmeira oleaginosa cujo fruto é conhecido como babaçu, coco de macaco, aguaça ou uauçu (SOUSA, 2008). A literatura relata que as palmeiras de babaçu atingem até 20 m de altura, possuem um tronco cilíndrico e copa característica em formato de taça. Essa espécie apresenta-se sobre variadas unidades de solo e climas com ampla variação de pluviosidade anual, que vão do tipo semi-árido tropical ao tropical úmido com ligeiro déficit hídrico. Cada palmeira pode produzir 2.000 cocos por ano, de junho a janeiro, os quais medem 6 a 13 cm de comprimento, (TEIXEIRA; MILANEZ, 2003). A produção de cachos inicia por volta de 8 anos. Poucos predadores conseguem ter acesso às castanhas, uma vez que o fruto é muito duro, sendo necessárias 5 toneladas métricas de pressão para quebrá-lo (CRUZ, 2006).

O fruto é uma drupa com elevado número de frutos por cacho (às vezes mais de 100), com até 4 cachos por palmeira (habitat natural), podendo chegar de 15 a 25. Os frutos são em formato elipsoidais, mais ou menos cilíndricos, pesando entre 90 a 280 g. O coco ou coquilho (fruto da palmeira de babaçu) é composto por quatro partes principais: a) Epicarpo (camada externa fibrosa e rija), b) Mesocarpo (camada intermediária que fica entre o epicarpo e o endocarpo, fibrosa e amilácea, com 0,5 a 1,0 cm), c) Endocarpo (camada interna lenhosa, onde ficam alojadas as amêndoas, rijo, de 2 a 3 cm) e d) Amêndoas (de cor branca, coberta por uma película de cor castanha, de 3 a 4 por fruto, com 2,5 a 6 cm de comprimento e 1 a 2cm de largura) – Figura 1. A avaliação proporcional das diferentes partes que correspondem ao fruto do babaçu mostra que cerca de 13% do peso total do fruto corresponde ao epicarpo; 20% ao mesocarpo, 60% ao endocarpo e 7% as amêndoas (SOUSA, 2008) – Figura 2.

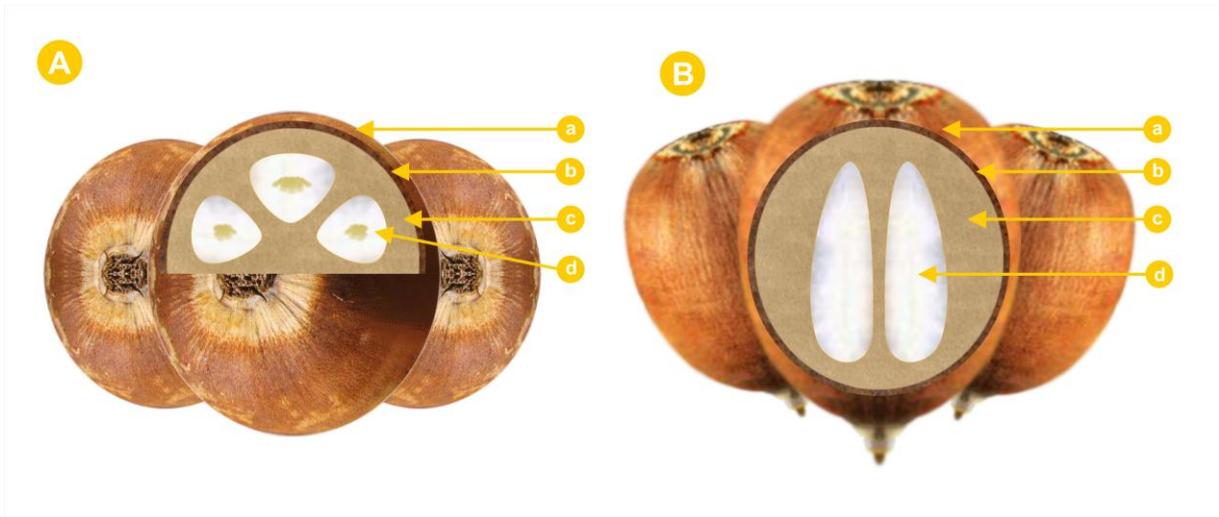


Figura 1. Corte esquemático do coco babaçu com os seus principais componentes. (A) Corte transversal. (B) Corte longitudinal. Legenda: a - epicarpo, b – mesocarpo, c - endocarpo e d - amêndoa (Fonte: Autora).

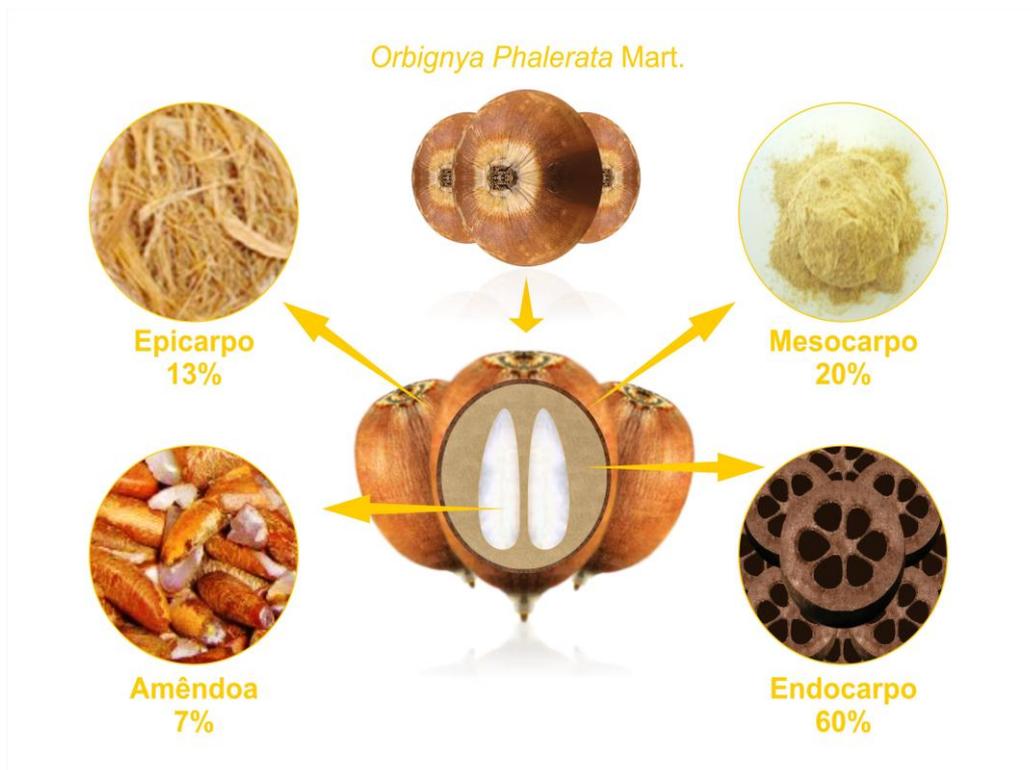


Figura 2. Esquema da composição e avaliação proporcional do fruto do babaçu. (Fonte: Autora)

3.1.2 Áreas de ocorrência do Babaçu (*Orbignya sp.*)

As “zonas do babaçu” ou “babaçuais” são áreas de alta abundância desta palmeira, (*O. phalerata* principalmente), estando presentes no sudeste da Amazônia, especialmente Maranhão e Piauí. Os babaçuais ocupam cerca de 18 milhões de hectares no país, sendo 10

milhões no Maranhão (CRUZ, 2006). O gênero *Orbignya* ocorre em outros países das Américas, do México para o sul (EMBRAPA, 1984; TEIXEIRA, M. A.; MILANEZ, L. F, 2003), destacando-se os babaçuais da Bolívia.

O babaçu é uma espécie altamente dominadora, formando grandes matas, às vezes homogêneas ou em concorrência com outras espécies – Figura 3. Os períodos de floração, frutificação, maturação e queda dos frutos das espécies ocorrentes não são bem determinados, sabe-se apenas que o período de queda mais intensa dos frutos localiza-se no segundo semestre do ano.

Conforme a literatura, não existe qualquer estudo correlacionando as variações anuais de pluviosidade, temperatura, fertilidade dos solos, capacidade de retenção d'água com a produção, nem tampouco se dispõe de informações científicas referentes aos solos e nutrientes necessários à planta. Muito embora se tenha observado sua preferência pelas zonas baixas, não alagadas, onde se registram normalmente as mais altas produtividades, investigações mais detalhadas sobre o ambiente mais propício ao desenvolvimento da palmeira e à produção de coco são necessárias (LOUREIRO & MACEDO, 2000).

Pelo conhecimento factual das áreas de ocorrência, LOUREIRO & MACEDO (2000) afirmam que os solos são predominantemente argilosos, escuros profundos e com médio e elevado grau de umidade.

Ferreira et al. (2006) afirma que o babaçu ocorre nativo nos Estados do Pará, Maranhão, Ceará, Piauí, Bahia, Minas Gerais, Goiás e Tocantins (Figura 4) e seu coco possui aproveitamento integral, sendo que uma tonelada de coco produz 40 kg de óleo (4 %) do total, 80 litros de álcool, 120 kg de combustíveis primários e 145 kg de carvão.



Figura 3. Visão geral da palmeira do babaçu, "Região dos Cocais" (*Orbignya phalerata* Mart) (Fonte: Autora).



Figura 4. Áreas de ocorrência do Babaçu (Fonte: Amaral Filho, 1990. Adaptações: Autora).

3.1.3 Produtos do babaçu e sua Importância Econômica, Social e Ambiental

Nas regiões neotropicais, a importância das palmeiras (família *Acaraceae*) é confirmada em diversos estudos etnobotânicos, em relação aos aspectos alimentar, medicinal ou socioeconômico. Elas têm grande importância ecológica e econômica, provendo alimentos, fibras, bebidas, produtos medicinais, entre outros (BALICK, 1984; SVENNING & MACÍA, 2001).

Sua importância social aumenta ainda mais, porque a exploração do produto ocorre no período de entressafra das principais culturas regionais, concorrendo, portanto, para a manutenção dessas famílias e contribuindo para conter o êxodo rural, além de exercer um papel fundamental na manutenção da fertilidade do solo (CRUZ, 2006).

Em relação a produção da amêndoa do babaçu Cruz (2006) afirma que o Maranhão produz 155 mil toneladas de amêndoa por ano. Esse dado corresponde a cerca de 70% da produção nacional.

Todas as partes da planta são utilizadas na economia de subsistência doméstica. Aproximadamente 400 mil famílias fazem coleta do coco babaçu no Maranhão e geralmente dependem desta atividade para a sua sobrevivência. Por isso a literatura relata a dificuldade

em quantificar o seu valor econômico, foi proposta uma estimativa anual de US\$ 85 milhões (CRUZ, 2006; MAY, 1990).

Considerando-se a importância econômica dessa atividade, um dos âmbitos de defesa e conquista dos babaçuais pelas quebradeiras de coco está na elaboração de uma proposta de legislação que regulariza o acesso livre aos babaçuais que estão “entre as cercas”, ou seja, em “áreas privadas”. No Maranhão, a Lei do Babaçu livre já vigora nos municípios de Lago do Junco, Lago dos Rodrigues, Esperantinópolis e São Luís Gonzaga, existindo ainda Projetos de Lei tramitando nos municípios de Lima Campos e Imperatriz, além da existência da Lei Estadual nº 4734 de 18 de junho de 1986, que proíbe a derrubada de palmeiras (LAGO, R. T., 2002).

O fruto do Babaçu, de onde se extrai o óleo, é responsável por quase 30% da produção brasileira de extrativos vegetais, empregando mais de dois milhões de pessoas. Mesmo com grande destaque na economia de estados da União, é uma cultura que necessita de maiores estudos na exploração do seu potencial, uma vez que seu aproveitamento econômico está ligado à extração e aproveitamento do óleo da castanha, rejeitando 90% do fruto, que pode ser aproveitado com as tecnologias disponíveis, quer como fonte energética, como matéria-prima para indústria siderúrgica, de alimento, nutrição animal, dentre outros (CARVALHO, 1998; TEIXEIRA; MILANEZ, 2003).

Entre as diversas alternativas tecnológicas para o aproveitamento das partes do coco de babaçu tem destaque a busca de novas formas de energia, com o emprego do mesocarpo para produção de álcool, o endocarpo para produção de carvão e gases, a amêndoa para produção de óleo - com possível aplicação em motores Diesel - e o epicarpo para utilização direta como combustível primário (NASCIMENTO, 2004).

O endocarpo, um dos componentes do coco de babaçu, já vem sendo aproveitado em escala industrial, por empresa no Maranhão, para produção de carvão cuja qualidade é comparável aos melhores coques importados, tendo, inclusive, seu emprego sido assegurado por empresas de ferro-ligas e com boas possibilidades na indústria de fundição. Várias pesquisas, no sentido de se produzir um carvão de babaçu de alta qualidade estão em andamento na SIDERBRAS (Siderúrgica Brasileira LTDA), com boas perspectivas de substituir o coque importado utilizado em suas grandes usinas (NASCIMENTO, 2004).

Conforme o autor acima, o epicarpo e o endocarpo de babaçu são constituídos basicamente por celulose. Com relação à participação em peso, o epicarpo apresenta 32% de celulose e 18% de hemi-celulose. Já o endocarpo apresenta 23% de celulose e 22% de hemi-celulose. Devido essas características, o epicarpo e endocarpo têm seu uso mais imediato como combustível e na produção do carvão, respectivamente.

A amêndoa do babaçu apresenta grande potencial em indústrias de cosméticos, obtenção de óleo comestível, margarinas, saboarias, velas, carvão, etanol, furfural, ácido acético, metanol, alcatrão, celulose, papel e álcool anidro. Da amêndoa pode-se obter; rações, ácidos graxos e glicerinas. Em escala comercial, somente o carvão e o óleo têm sido produzidos (MIRANDA et al., 2001).

O óleo do babaçu (rico em ácido láurico) é utilizado em larga escala na fabricação de sabão, sabonetes, e cosméticos em geral. Na culinária o uso é muito restrito, uma vez que não concorre em preço e qualidade nutricional com outros óleos, como o de soja, girassol e amendoim. A torta gorda ou magra do babaçu, apesar de possuir qualidade inferior à da soja, ainda ocupa algum espaço nas formulações regionais de rações para animais (PORTO, 2004).

A boa capacidade adaptativa do babaçu indica o seu uso no reflorestamento de terras excessivamente secas ou pobres em nutrientes. A expansão de culturas de babaçu além de suas áreas de atual ocorrência poderia fornecer produtos mercantis e de subsistência para outras populações, garantindo ainda a melhoria da qualidade ambiental por sua cobertura vegetal permanente.

A vantagem do babaçu está na sua capacidade de fornecer uma ampla variedade de produtos úteis tanto para as economias de subsistência quanto para o mercado uma vez que não necessita de grandes investimentos para o processamento do coco.

3.1.4 Mesocarpo de babaçu

Do mesocarpo é obtida uma farinha amplamente comercializada no Maranhão. A farinha é obtida a partir da secagem e trituração do mesocarpo. O mesocarpo transformado em pó é peneirado, umedecido e finalmente torrado em fogo alto (BALICK, 1984; CRUZ, 2006). Tal farinha serve de alimento para pessoas e animais, como na forma de farinha substitutiva da mandioca (CARNEIRO et al., 2009).

A farinha do mesocarpo de babaçu não é um produto muito valorizado, sobretudo pela falta de uniformidade. Xenofonte (2009) relata sobre o emprego da farinha na alimentação animal. As diferenças nas farinhas oferecidas ao mercado são decorrentes de vários fatores como cultivar, clima, solo, ponto de colheita, variabilidade genética, matéria-prima e outros, mas o principal fator responsável é o método de processamento. Segundo Lima (2006), a heterogeneidade da farinha é devida, principalmente, à fabricação por pequenos produtores para seu uso diário, utilizando-se de técnicas e processos diversos.

O mesocarpo, quando fresco, apresenta cor creme clara e pode ser facilmente reduzido a pó. À medida que envelhece, vai adquirindo rigidez lenhosa e cor castanho-avermelhada e,

quando seco, ao ser embebido em água, apresenta textura semelhante ao látex, sendo dificilmente moído ou triturado (PAVLAK, 2007).

A literatura revela dados semelhantes em relação a composição do mesocarpo de babaçu em diversos trabalhos ao longo dos anos. O mesocarpo de babaçu apresenta uma composição rica em amido, entre 50% e 68,3% (CRUZ, 2011; MELO, 2007; ROSA, 1986; ROSENTHAL, 1975). Apesar do largo uso popular e secular da farinha e sua composição rica em amido não existe trabalhos que avaliem a sua potencialidade como excipiente tecnológico na indústria farmacêutica.

3.2 EXCIPIENTES

3.2.1 Conceito, seleção e segurança dos excipientes

O tradicional conceito de excipiente, como sendo simples adjuvante e veículo, química e farmacologicamente inerte, vem sofrendo grande evolução. Excipientes, anteriormente vistos como meras substâncias capazes de facilitar a administração e proteger o fármaco, são considerados, nos dias atuais, como constituintes essenciais, que garantem o desempenho do medicamento e otimizam a obtenção do efeito terapêutico. No passado, a atenção da indústria farmacêutica e dos órgãos de regulamentação direcionava-se, principalmente, para o controle da qualidade do fármaco, dando atenção menor aos excipientes. Todavia, a evolução tecnológica, econômica, científica e dos fatores de regulamentação, possibilitaram a observação de considerações especiais acerca do papel dos excipientes, de acordo com suas características físicas, inerentes ao emprego dos mesmos nos processos produtivos e na liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica (DEMERLIS et al., 2009; PIFFERI et al., 1999; WELLS, 1988).

Durante a produção de formas farmacêuticas sólidas, as propriedades dos excipientes, assim como a dos ativos, podem se refletir em diversos parâmetros, nomeadamente: compressibilidade, fluidez, uniformidade de conteúdo, lubrificação (escoamento e enchimento da matriz, ejeção dos comprimidos, preparação de cápsulas) e mistura. Lachman et al. (2001), afirma que a seleção de excipientes e processos adequados para a produção de formas farmacêuticas podem influenciar propriedades como dureza, friabilidade, uniformidade de conteúdo, velocidade de desagregação, estabilidade do ativo, revestimento, dissolução e biodisponibilidade.

Ainda em relação à segurança dos excipientes farmacêuticos, SILVA et al. (2008) aponta os excipientes como responsáveis por inúmeras reações adversas ligadas a medicamentos, um problema importante que não está sendo abordado de forma adequada no momento das avaliações de casos suspeitos de Reações Adversas a Medicamentos (RAM).

Portanto, para a eficácia, segurança e a qualidade de um produto farmacêutico é necessário o conhecimento das propriedades físicas e físico-químicas do fármaco (princípio ativo) e dos excipientes (adjuvantes farmacêuticos) empregados nas formulações, bem como também dos procedimentos relacionados aos processos de produção.

Sendo assim, os conceitos na área de qualidade aplicáveis a produtos, sistemas e processos sempre devem estar presentes. Conforme HUANG (2004) para que os produtos farmacêuticos apresentem segurança e eficácia biológica é necessário o atendimento as exigências relativas às boas práticas de fabricação.

3.2.2 Classes de excipientes

Diluentes

São excipientes que fornecem o volume necessário para a formulação, possibilitando a preparação de comprimidos do tamanho desejado (ANSEL et al., 2007). Diferentes substâncias são empregadas como diluentes. Soares e Petrovick (1999) destacam o uso da lactose, amido, celulose microcristalina e o uso de alguns sais inorgânicos com destaque para o fosfato de cálcio.

Dentre estes, o amido e a celulose são os mais empregados na produção de cápsulas.

Amidos são biopolímeros naturais, rentáveis e sem toxicidade. São amplamente utilizados como aglutinantes e desintegrantes na área farmacêutica (AULTON, 2007; DEMIRGÖZ et al., 2000). Ainda sobre esse excipiente, Aulton (2005) relata que o amido, depois da celulose, é o segundo polissacarídeo mais abundante na natureza. É encontrado nas raízes, sementes e frutos de vegetais superiores.

Em relação as fontes de amido, o amido de milho e batata são mais comumente empregados na produção de comprimidos. Diversas outras fontes botânicas de amido têm sido investigadas, como a tapioca e a fruta pão (ADEBAYO et al., 2008; CASAS et al., 2010).

Dependendo da variedade do amido, a composição química muda, e isso também podem alterar as suas propriedades físicas, o que significa que os amidos diferentes não podem ser intercambiáveis em relação a uma forma farmacêutica de uso específico (PIFFERI

et al., 1999). Devido a composição predominantemente amilácea do mesocarpo de babaçu, esta característica permite variadas aplicações industriais.

Os grânulos de amido são compostos por dois tipos de α -glucanas, amilose e amilopectina, as quais representam aproximadamente 98-99% do peso seco. A proporção dos dois polissacarídeos varia de acordo com a origem botânica do amido (TESTER et al., 2006).

A amilose é uma α -glucana linear, relativamente longa contendo aproximadamente 99% de ligações α -(1-4) e difere em tamanho e estrutura dependendo da origem botânica. Possui massa molar de aproximadamente $10^5 - 10^6$ g/mol, grau de polimerização (DP) de 324-4920 com aproximadamente 9 a 20 pontos de ramificação equivalentes a 3 a 11 cadeias por molécula (TESTER et al., 2004).

A amilopectina é um polímero maior que a amilose e apresenta uma estrutura bem ramificada de aproximadamente 95% de ligações α -(1-4) e 5% de ligações α -(1-6) (TESTER et al., 2006). Sua massa molar varia entre $10^7 - 10^9$ g/mol, com a maioria na faixa de 10^8 . No entanto, estes polímeros possuem baixa viscosidade intrínseca, em função do seu caráter altamente ramificado (BULÉON et al., 1998).

O amido e seus derivados compreendem os diluentes insolúveis mais utilizados devido a seu baixo custo e por suas propriedades desagregantes, adsorventes e aglutinantes. Sua maior desvantagem é a elevada umidade residual (11-18 %), favorecendo a absorção de umidade atmosférica. Atualmente se recorre ao emprego de amido de milho e certos derivados do mesmo, modificados por tratamentos físicos ou químicos, com o intuito de melhorar características, como a compressibilidade, capacidade de desagregação e fluxo. Estes têm sido aplicados na compressão direta (SOARES & PETROVICK, 1999).

A celulose, um dos materiais mais utilizados como adjuvante farmacotécnico, é disponibilizada para a indústria farmacêutica com as mais variadas características de tamanho de partícula, graus de mistura, fluidez, densidade e outras propriedades físicas. De uma forma geral, as celulosas, com faixas de tamanho de partícula maior, apresentam melhores propriedades de fluxo, aquelas com baixo grau de fluidez e escoamento são utilizadas para ativos sensíveis a processos de mistura e as celulosas, com altas densidades, melhoram as características de fluidez dos pós e, conseqüentemente, a uniformidade de peso da forma farmacêutica final (KIBBE, 2000).

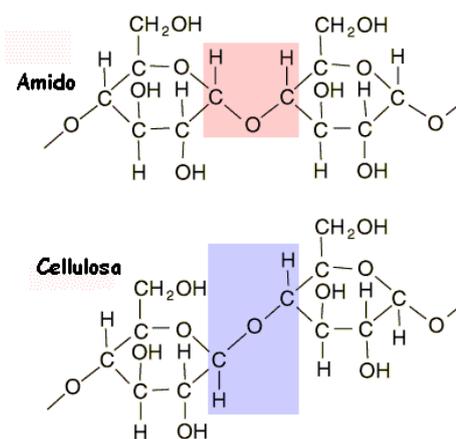


Figura 5. Estrutura molecular do Amido e da Celulose (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6. edition, 2009).

A Celulose microcristalina é um adjuvante multiuso, que apresenta boas propriedades de fluxo e excelentes características de compressão direta. Segundo Lachman (2001) é um dos poucos materiais de enchimento que, além de produzir compactos coesos, age também como agente desintegrante.

A celulose microcristalina é uma celulose purificada e parcialmente despolimerizada (ALLEN, 2002). Conforme Toller (2005) a celulose microcristalina é uma forma de celulose não fibrosa, originada da parede celular da fibra vegetal fragmentada em pequenas partículas. É produzida a partir da hidrólise controlada da alfa-celulose despolimerizada, empregando soluções diluídas de ácidos minerais é composta por partículas porosas de cor branca, sem odor, insolúvel em água, em ácidos diluídos e na maioria dos solventes orgânicos. É disponibilizada no mercado em diferentes granulometrias e graus de mistura que caracterizam diferentes aplicações (ALLEN, 2002; ROWE et al., 2006).

Quimicamente, tal excipiente pode ser considerada como um polímero natural da glicose com ligações β -1,4-glicosídicas, possuindo massa molecular média compreendida entre 300.000 e 500.000. A celulose nativa apresenta-se constituída por diversas estruturas. Primariamente existem as cadeias polianidroglicopiranosose lineares. A segunda estrutura resulta da associação das cadeias lineares através de ligações de hidrogênio intermoleculares causadas pelas hidroxilas do C-3 de uma cadeia com as hidroxilas do C-6 da outra cadeia linear (BLASCHEK, 1990).

Conforme o autor acima esta região organizada é chamada de zona cristalina, existindo outra região desorganizada, causada por substituintes anômalos, tais como carboxilas ou carbonilas aldeídicas, denominada de zona amorfa. Como principais fontes para sua obtenção são utilizados lenhos de eucalipto ou de *Pinus sp.*, palha de trigo ou arroz, fibras de algodão ou ainda, alternativamente bagaço de cana.

Aglutinantes

A utilização de aglutinantes promovem o aumento da resistência a fratura e diminuem a friabilidade do comprimido (SOARES & PETROVICK, 1999), pois promovem a adesão das partículas da formulação, possibilitando o preparo de um granulado com resistência mecânica desejada e a manutenção da integridade do comprimido acabado (ANSEL et al., 2007).

Os mais utilizados são de origem sintética como a polivinilpirrolidona, diferentes derivados da celulose como a metilcelulose, a etilcelulose, carboximetilcelulose sódica, a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), a celulose microcristalina, lactose e fosfato de cálcio (AULTON, 2005; PIFERRI;SANTORO;MASSIMO, 1999).

Desintegrantes

Existem diversos estudos sobre o uso de desintegrantes. Esses excipientes são adicionados a formulação com o objetivo de promover e acelerar a desintegração de comprimidos quando em contato com um líquido, para com isso promover a rápida dissolução do fármaco (ANSEL et al., 2007; AULTON, 2005; SOARES & PETROVICK, 1999).

Devido a sua propriedade de desintegração, o amido é o mais utilizado. Porém se observa o crescente uso dos chamados superdesintegrantes como o amido glicolato de sódio, a croscarmelose sódica (carboximetilcelulose sódica reticulada), crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada) (SOARES; PETROVICK, 1999).

Deslizantes

Os agentes deslizantes são adicionados a formulação com o intuito de melhorar o fluxo de materiais particulados, diminuindo a fricção entre os grânulos e evitando a aderência do material a matriz e os punções. Como exemplos podem ser citados: talco, amido e dióxido de silício coloidal (AULTON, 2005).

Lubrificantes

Os lubrificantes são incorporados para promover a redução da fricção entre as partículas e a máquina de compressão durante a obtenção do comprimido, tendo em vista que o elevado atrito pode ser responsável pela baixa qualidade do comprimido (AULTON, 2005).

O estearato de magnésio é o lubrificante mais frequentemente utilizado na fabricação de comprimidos (SOARES; PETROVICK, 1999).

Aromatizantes

A incorporação de aromatizantes as formulações promove um sabor mais agradável ao comprimido, sendo misturados aos granulados sob a forma de soluções alcoólicas (AULTON, 2005).

Corantes

São adicionados as formulações com o intuito de auxiliar na identificação dos comprimidos e também aumentar a adesão terapêutica (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2007).

Os corantes podem ser inorgânicos ou orgânicos, naturais ou artificiais. São exemplos de corantes inorgânicos: dióxido de titânio e óxidos de ferro. Os corantes naturais são derivados de plantas ou animais. Os corantes artificiais são sintetizados em laboratório (LUCAS; HALLAGAN; TAYLOR, 2001).

3.2.3 Reologia

Como mais de 70% das matérias-primas de uso farmacêutico se apresentam na forma de pó, torna-se importante compreender as características reológicas. É necessário estudar o comportamento de pós e grânulos como matérias-primas e como produtos farmacêuticos, caracterizando-os e entendendo de que forma podem interferir na qualidade dos medicamentos (PIFERRI et al., 1999).

A reologia, do grego *rheos*, que significa escoamento e, *logos* que significa conhecimento, consiste no estudo do escoamento ou, deformação do material em estudo, quando submetido a uma tensão. Numa fase de investigação e desenvolvimento de formulações, as medições reológicas são usadas para caracterizar a facilidade com que o material pode ser despejado num frasco, ser apertado num tubo, ou outro recipiente deformável, manter a forma do produto num frasco, ou após a extrusão, esfregar o produto sobre a pele, ou bombear o produto do equipamento onde se procedeu à mistura, ou enchimento. Em última análise, pretende-se que os produtos mantenham suas propriedades

intrínsecas e de escoamento durante o tempo que permaneceram em prateleira (LACHMAN et al. 2001).

Durante a produção de formas sólidas, a distribuição do tamanho das partículas dos materiais afeta vários processos e parâmetros, como compressão, mistura, fluxo de partículas, peso, tempo de desintegração, dureza, friabilidade, velocidade de dissolução e biodisponibilidade. As propriedades de fluxo do material apresentam, particularmente, influência sobre as operações industriais envolvidas no processamento de formas farmacêuticas sólidas como tamisação, mistura, granulação e compactação, enquanto a densidade influencia a compressibilidade, a porosidade e a dissolução dos comprimidos (BAXTER, 1993).

3.2.4 Estudos de compatibilidade entre fármacos e excipientes

Nos estudos de pré-formulação, o estudo de compatibilidade fármaco-excipiente é de grande importância no ramo farmacêutico, pois o sucesso de uma formulação estável e eficaz depende da forma criteriosa da seleção dos excipientes utilizados na formulação onde melhorias na taxa de dissolução, estabilidade, atividade terapêutica e aumento da biodisponibilidade são benefícios desejados devido ao progresso contínuo de obter formulações cada vez melhores, com elevada qualidade pelas indústrias farmacêuticas (CUNHA-FILHO et al., 2007).

Durante a seleção de excipientes para a concepção de um medicamento, verifica-se não apenas na sua funcionalidade destes excipientes, mas também a sua compatibilidade com a droga. Estes estudos devem incidir nas propriedades físico-químicas do composto passíveis de afetar o desempenho adequado da forma farmacêutica. As investigações feitas durante a fase de pré-formulação podem confirmar que não existem impedimentos significativos ao desenvolvimento do composto (BAXTER, 1993).

Avaliando-se as especificações dos diferentes compêndios oficiais, verifica-se que características como o perfil térmico nem sempre fazem parte das análises a serem contempladas. A simples avaliação das especificações de acordo com técnicas analíticas clássicas nem sempre fornecem uma gama de informações revelantes e discriminativas sobre uma determinada formulação. Por isso, a realização de análises diferenciais como a análise térmica, é uma excelente ferramenta na complementação de dados sobre características de um insumo farmacêutico (GIRON, 2002; MEDEIROS, 2007).

As características térmicas de uma substância envolvem quaisquer relações que possam existir entre as propriedades físico-químicas e a temperatura. A análise térmica

envolve uma série de técnicas que avaliam a relação entre as propriedades físicas de uma substância e/ou de seus produtos de reação em função direta ou indireta da temperatura, enquanto essa substância é submetida a um programa controlado de variação de temperatura sob atmosfera controlada (MATOS, J. R. et al., 2009; SILVA, E. C. et al., 2007).

As técnicas termoanalíticas têm sido utilizadas para produtos farmacêuticos em estudos de pré-formulações, sendo possível extrair informações sobre potenciais de incompatibilidades físicas ou químicas entre um ingrediente ativo e os chamados "inertes" excipientes (LOTTER et al., 1997; MURA et al., 1998). Dentre estas técnicas, calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG) e termomicroscopia (HSM) têm sido amplamente exploradas como um meio de prever compatibilidade fármaco-excipiente, já que constitui em métodos simples, rápidos, sensíveis, que necessitam de pequena quantidade de amostra, fator este desejável pelas indústrias farmacêuticas (GIRON, 2002; WESOLOWSKI, 1992).

Os estudos de compatibilidade são realizados para acelerar o desenvolvimento de formulações, permitindo a eliminação de excipientes que causam alteração do fármaco (CUNHA-FILHO et al., 2007). As interações no estado sólido entre fármacos e excipientes em formulações farmacêuticas sólidas podem provocar mudanças na estabilidade, solubilidade, dissolução e biodisponibilidade dos fármacos (BRUNI et al., 2002; MORA, 2006).

3.2.5 Cápsulas

Dentre as formas farmacêuticas sólidas de uso oral se destacam as cápsulas gelatinosas, particularmente as cápsulas duras, que por sua facilidade de formulação e versatilidade, permitem o preparo magistral das mais diversas formulações em doses individualizadas. As cápsulas gelatinosas permitem, inclusive, a elaboração de sistemas de liberação modificada, como, liberação prolongada e entérica (ALLEN Jr., 2002).

As cápsulas gelatinosas são preparações constituídas por invólucros gelatinosos ocos, de forma esférica, ovóide com uma ponta alongada ou cilíndrica, corados ou não, os quais contêm substâncias medicamentosas sólidas, pastosas ou líquidas. (PRISTA et al., 1996),

O processo de manipulação das cápsulas pode-se dividir nas seguintes fases: desenvolvimento e preparo da fórmula; seleção do tamanho da cápsula; enchimento da cápsula e limpeza e polimento das cápsulas cheias (FERREIRA, 2006).

No desenvolvimento de cápsulas o objetivo é produzir uma formulação que tenha dose precisa, disponibilidade adequada e facilidade de enchimento. Estudos preliminares de

formulação como os estudos de pré-formulação são realizados com o intuito de determinar se fármacos e excipientes podem ser misturados ou reduzidos em partículas menores, utilizando-se do processo de moagem (ANSEL et al., 2007).

Este processo também é empregado para garantir uma distribuição uniforme do fármaco em toda a mistura do pó, sendo muitas vezes utilizada para garantir a uniformidade do tamanho de partículas, e que deve ser avaliada na fase de pré-formulação, é importante verificar sua influência na estabilidade dos fármacos (ANSEL et al., 2007; VILA JATO, 2001).

Quanto ao processo de enchimento das cápsulas, os métodos utilizados podem ser: manual e semi-automático para as farmácias com manipulação e automático para as indústrias farmacêuticas (VILA JATO, 2001).

Após a manipulação das cápsulas devem-se cumprir as especificações exigidas nas farmacopéias, nos quais incluem as monografias para os produtos formulados em cápsulas que estabelecem limites mínimos de aceitabilidade e ensaios que deve se realizados para garantir a qualidade das mesmas. As cápsulas devem conter uma quantidade determinada e uniforme de princípios ativos, estáveis e biodisponíveis nesta forma. Entre os ensaios que devem ser realizados estão: a uniformidade de peso e conteúdo, desagregação e dissolução (PRISTA et al., 1996; VILA JATO, 2001).

A maioria dos fármacos administrados em cápsulas requer excipientes para se ter uma homogeneidade no enchimento das mesmas, melhorar a administração, adequar a velocidade de liberação do fármaco, facilitar a produção, aumentar a estabilidade da formulação, identificação e por razões estéticas (ALLEN, 1996; JACKSON et al., 2000).

3.2.6 Excipientes na indústria farmacêutica e legislação

A escolha dos excipientes também pode ser um fator crítico para o desenvolvimento de formulações clinicamente eficazes. O atual quadro regulamentar, tanto dentro como fora dos Estados Unidos, no entanto, não recomenda o desenvolvimento de novos excipientes, limitando as escolhas para os já aprovados.

A *International Pharmaceutical Excipients Council of the Americas* (IPEC–Americas) propôs alterações específicas para regulamentar e incentivar o desenvolvimento de novos excipientes que, se aprovadas, podem ampliar as opções formulações, potencialmente eliminando essa barreira ao desenvolvimento de drogas. A orientação de FDA sobre a avaliação da segurança de excipientes é muito semelhantes às exigências para um novo medicamento. No entanto, ao contrário das drogas, os excipientes são projetados para ser

farmacologicamente inativos e os testes de segurança podem ser excessivos para avaliação da segurança, o que representa um obstáculo potencial ao desenvolvimento de novos excipientes (DEMERLIS et al., 2009).

3.2.7 Desenvolvimento de novos excipientes

Existem diferentes estratégias para desenvolver adjuvantes, desde a síntese de novos materiais, a modificação química a partir de substratos conhecidos (semi-síntese) ou o processamento farmacotécnico de materiais já existentes.

Modificações físicas e físico-químicas a partir de materiais pré-existentes, muitos deles provenientes da indústria alimentícia, constitui a estratégia mais utilizada para conceber novos excipientes.

O desenvolvimento de excipientes busca, entre outros, melhorar a funcionalidade dos materiais, atribuindo-lhes características como, elevada fluidez, compressibilidade e compactabilidade, segurança farmacológica e toxicológica, compatibilidade com os outros componentes da formulação e seus materiais de envase, estabilidade frente a condições adversas de temperatura, umidade, luz e ar, elevado potencial de diluição e baixo custo (PIFERRI et al.,1999).

Por outro lado a síntese química de novos materiais necessita vários anos de pesquisa e acarreta um elevado custo devido aos ensaios de segurança e toxicidade necessários para aprovação pelas agências regulatórias. São exemplos deste método de obtenção os derivados celulósicos (metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose) e as ciclodextrinas (CUNHA-FILHO & SÁ BARRETO, 2009; PIFERRI et al.,1999).

3.3 Considerações finais

O aproveitamento do fruto de babaçu implica em vantagens ambientais, sociais e econômicas. O babaçu é um dos principais produtos extrativistas do Brasil, contribuindo de maneira significativa para a economia de alguns estados, principalmente para os estados do Maranhão e Piauí. A maioria dos produtos do babaçu poderia ser economicamente viável, contudo, seu potencial continua inexplorado, devido à falta de uma estrutura produtiva em grande escala.

A partir do conhecimento da composição do mesocarpo de babaçu, do seu emprego secular na alimentação humana e estudos preliminares sugere-se a viabilidade do uso desse resíduo da industrialização da amêndoa do babaçu, o mesocarpo, como excipiente farmacêutico.

Deve-se desenvolver estudos de viabilidade técnica detalhados para se investigar tal aplicação industrial.

3.4 Referências

ADEBAYO, S. A.; BROWN-MYRIE, E; ITIOLA, O.A. Comparative Disintegrant Activities Of Breadfruit Starch And Official Corn Starch. **Powder Technology**. v.171, p. 98-103, 2008.

ALLEN, J. D. Improving direct compression with silicified microcrystalline cellulose. **Manuf. Chem.**, v.67, p. 19-23, 1996.

ALLEN Jr., L. V. **The Art, science and technology of pharmaceutical compounding**. 2. ed. Washington, D.C.: American Pharmaceutical Association, 2002. 493 p.

ANSEL, H.C., POPOVICH, N.G., ALLEN, Jr. L.V. **Farmacotécnica – Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos**. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2007, 775 p.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed, 2005.

BALICK, M. J. **Ethnobotany of Palms in the Neotropics**. Advances in Economic Botany. p. 9-23, 1984.

BAXTER, A. G., COOKE, A. Complement lytic activity has no role in the pathogenesis of autoimmune diabetes in NOD mice. **Diabetes**. v. 42, p.1574-1578, 1993.

BLASCHEK, W. Cellulose, ein interessanter Grundstoff für die pharmazeutische Nutzung. **Pharmazie in unsere Zeit**, v.19, n.2, p. 73-81, 1990.

BRUNI, G.; AMICI, L.; BERBENNI, V.; MARINI, A.; ORLANDI, A. Drug-excipient Compatibility Studies – Search of Interaction Indicators. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 68, p. 561 – 573, 2002.

BULÉON, A.; COLONNA, P.; PLANCHOT, V.; BALL, S. Starch granules: structure and biosynthesis. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 23, n. 2, p. 85-112, 1998.

CARNEIRO, A. P. M. *et al.* Babassu meal in finishing broiler feeder: performance, carcass yield and economical evaluation. **Ciência Animal. Brasileira**, v. 10, n. 1, p. 40-47, 2009.

CARVALHO, J. H. Programa Nacional de Pesquisa de Babaçu: Uma experiência a ser continuada e aplicada. Teresina: Embrapa Meio Norte, 1998. 4p. (EMBRAPA Doc./32).

CASAS, M., FERRERO, C., CASTELLANOS, M. R. J. Graft tapioca starch copolymers as novel excipients for controlled – release matrix tablets. **Carbohydrate polymers**, v. 80, p. 71-77, 2010.

CUNHA-FILHO, M.S.S.; MARTINEZ-PACHECO, R.; LANDIN, M. Compatibility of the antitumoral-lapachone with different solid dosage forms excipients. **Journal of Pharmaceutics and Biomedical Analysis**, v.45, p.590-598, 2007.

CUNHA-FILHO, M. S. S.; SÁ BARRETO, L. C. L. Excipientes co-processados para compressão direta de comprimidos. **Lat. Am. J. Pharm**, v. 28, n. 2, p. 304-312, 2009.

CRUZ, E. T. L. **Caracterização do Mesocarpo de Babaçu (*Orbignya* sp.): Termoanálise (TG/DTA) e Avaliação do conteúdo de Amido**. Monografia do curso de Farmácia. Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2011.

CRUZ, G.C.N.;COELHO, M.V. **Characterization of the Ca-ATPase activity of *Pachymerus nucleorum* (Coleoptera: Chysomelidae: Bruchinae) larvae**. Universidade Federal de Urberlandia – Mestrado em genética e bioquímica. Submetido para Comparative Biochemistry and Physiology. Part B. 2006.

CZELSLER, J. L.; PERLMAN, K. P. “Diluentes” In: **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**. SWARBICK J. and BOYLAND J. C (Eds.) New York: Marcel Dekker, 1990.

DEMERLIS, C. *et al.* Regulatory Update: The IPEC Novel Excipient Safety Evaluation Procedure. **Pharmaceutical Technology**. v. 33, n. 11, p. 72-82, 2009.

DEMIRGÖZ, D., ELVIRS, C., MANO, J.F., CUNHA, A.M., PISKIN, E., REIS, R.L. Chemical modification of starch based biodegradable polymeric blends: Effects on water

uptake, degradation behaviour and mechanical properties. **Degradation Stability**. v.70, n.2, p.161-170, 2000.

EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA - EMBRAPA. Departamento de Difusão de Tecnologia. Babaçu, Programa Nacional de Pesquisa. Brasília: 89 p., 1984.

FERREIRA, A. O. **Desenvolvimento magistral de cápsulas gelatinosas duras de liberação entérica**. 2006. 163f. Tese (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.

FERREIRA, E. C. F. et al. Análise da cicatrização da bexiga com o uso do extrato aquoso da *Orbignya phalerata* (babaçu). Estudo controlado em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**. v. 23, n.3, p. 33-39, 2006.

GIRON, D. Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical Industry. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, n. 2, p. 335-357, 2002.

HUANG, L. F.; TONG, W.Q. Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates. **Advanced drug delivery reviews**. v.56, p.321-334, 2004.

JACKSON, K.; YOUNG, D.; PANT, S. Drug-excipient interaction and their affect on absorption. **Research Focus**, v.3, p.336-345, 2000.

KHAN, K. A. The concept of dissolution efficiency. **J. Pharm. Pharmacol.**, London, v. 28, p 48-49, 1975.

KIBBE, A. H. Handbook of Pharmaceutical excipients, London: **Pharmaceutical Press**, 2000, p. 186-306.

LACHMAN. H. A.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e Prática na Industria Farmacêutica**. Lisbos: Calouste Gulbekian, 2001. v 2.

LAGO, R. T. **Babaçu livre e roças orgânicas – a luta das quebradeiras de coco babaçu do Maranhão em defesa dos babaçuais e em busca de formas alternativas de gestão dos recursos naturais**. 2002. 109 f. Dissertação (Mestrado em Agriculturas Familiares e

Desenvolvimento Sustentável) – Universidade Federal do Pará, Belém. Orientadora: Maristela de Paula Andrade.

LIMA, A. M. *et al.* Utilização de fibras (epicarpo) de babaçu como matéria-prima alternativa na produção de chapas de madeira aglomerada. **Revista Árvore**, Viçosa - MG, v. 30, n. 4, p. 645-650, 2006.

LOTTHER, A.P.; MALAN, C.E.P.; VILLIERS, M. Evaluation of compatibility of tablets excipients with albendazole and closantel using DSC and HPLC. **Drug Development and Industry Pharmacy**, v.23, p.533-537. 1997.

LOUREIRO, R.N. O.; MACEDO, M. Um estudo de caso da utilização da flora nativa como banco alimentar em baixio, barra dos bugres, pantanal Mato-grossense. III Simpósio sobre recursos Naturais e Sócio-econômicos do Pantanal. Os desafios do novo milênio. Corumbá-MS, 2000.

LUCAS, C.D.; HALLAGAN J.B.; TAYLOR, S.L. The role of natural color additives in food allergy. **Advances in Food and Nutrition Research**. v.43, p. 195-216, 2001.

MAY, P. H. Palmeiras em chamas; Transformações Agrárias e Justiça Social na Zona do Babaçu. São Luis, EMAPA/FINEP/Fundação FORD, 1990.

MATOS, J.R.; MERCURI, L.P.; STORPIRTIS, S. PINHO, J.J.R.G. Aplicação de métodos termoanalíticos em estudos de pré-formulação de comprimidos de cloridrato de metformina – Parte II. **Revista Portuguesa de Farmácia**, Coimbra, v.51, n.1, p.33-41, 2001.

MEDEIROS, A. F. D.; SANTOS, A. F. O.; SOUZA, F. S. DE.; BASÍLIO JÚNIOR, I. D.; PROCÓPIO, J. V. V.; SANTANA, D. P. DE; MACÊDO, R. O. Estudo térmico de pré-formulados de metronidazol obtidos por spray drying. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v. 89, p. 775 – 781, 2007.

MELO, L. P. **Análises físico-químicas do pão enriquecido com mesocarpo de babaçu**. In: 2º Congresso de Pesquisa e Inovação da Rede Norte Nordeste de Educação Tecnológica, João Pessoa, 2007.

MIRANDA, I. P. A. et al. Frutos de Palmeiras da Amazônia. IMPA – Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia Manaus, 2001, p. 104-105.

MORA, P. C.; CIRRI, M.; MURA, P. Differential scanning calorimetry as a screening technique in compatibility studies of DHEA extended release formulations. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 42, p. 3-10, 2006.

MURA, P.; FAUCCI, M. T.; FURLANETTO, S.; PINZAUTI, S. Thermal analysis as a screening technique in preformulation studies of picotamide solid dosage forms. **Drug Development and Industry Pharmacy**, New York, v.24, n.8, p.747-756, 1998.

NASCIMENTO, U. S. **Carvão de Babaçu como Fonte Térmica para Sistema de Refrigeração por absorção no Estado do Maranhão**, Campinas,: Faculdade de Engenharia Mecânica, Universidade Estadual de Campinas, 2004. 82p. Trabalho Final de Mestrado Profissional.

PAVLAK, M. C. M., ZUNIGA, A. D., LIMA, T. L. A., AREVALO-PINEDO, A., CARREIRO, S. C., FLEURY, C. S., SILVA, D. L. Aproveitamento da farinha do mesocarpo do babaçu (*Orbignya martiana*) para obtenção de etanol. **Evidência**, Joaçaba, v. 7, n. 1, p. 7-24, 2007.

PIFFERI, G.; SANTORO, P.; MASSIMO, P.; Quality and functionality of excipients. **II Farmaco**, v.59, p. 1-14, 1999.

PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R.M.R. **Técnica Farmacêutica e Farmácia Galênica**. 5.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1996. v.1. v.2 v.3. 1934.

PORTO, M. J. F. **Estudo Preliminar de Dispositivo de Quebra e Caracterização dos Parâmetros Físicos do Coco Babaçu**. 2004. 75 p. Dissertação (Mestre em Engenharia Mecânica) – Universidade de Campinas, Campinas.

ROSA, I.G. Estudo químico, qualitativo e quantitativo, do resíduo amiláceo do coco babaçu. **Revista de Química Industrial**, v. 1, n. 71, p. 56-62, 1986.

ROSENTHAL, F. R. T. O amido do coco de babaçu, algumas propriedades dos grânulos e das pastas. **Revista Brasileira de Tecnologia**, vol. 6, p. 29-33, 1975.

ROWE, R.C.; SHESKEY, P.J.; OWEN, S.C. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 5th ed. London: Pharmaceutical Press, 2006.

SILVA, E.C.; PAOLA, M.V.R. V.; MATOS, J.R. Análise térmica aplicada à cosmetologia. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.43, n.3, p.347 – 356, 2007.

SILVA, R. F.; PIMENTA, P. S.; FUTURO, D. O. Utilização de ferramentas de análise e controle de processo no desenvolvimento e produção de cápsulas em farmácias de manipulação. In: IV Congresso Nacional de Excelência em Gestão. **Anais**. Rio de Janeiro. 2008.

SOARES, L. A. L.; PETROVICK, P. R. Física da compressão. *Caderno de Farmácia*, v. 15, n. 2, p. 65 – 79, 1999.

SOLER, M. P.; VITALI, A. A.; MUTO, ERIC F. **Tecnologia de quebra do coco babaçu (*Orbignya speciosa*)**. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, Dez 2007, vol.27, no.4, p.717-722.

SOUSA, A. I. P. **Efeitos do mesocarpo de babaçu (*Orbignya phareolata*, *Arecaceae* sobre a bioquímica sanguínea em animais com tumor de Ehrlich**. São Luis 2008. Programa de mestrado em Saúde e ambiente.

SVENNING, J. C. & MACÍA, M. J. Harvesting of *Geonoma macrostachys* Mart. Leaves for thatch: an exploration of sustainability. **Restoration Ecology**, v.167, p.251-262, 2001.

TEIXEIRA, M. A.; MILANEZ, L. F. **Caracterização energética do babaçu e análise do potencial de cogeração**. 2003. 198f. Tese (Doutorado em Engenharia Mecânica) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2003.

TESTER, R. F., KARKALAS, J., XIN, Q. Starch- Composition fine structure and architecture, **Journal of Cereal Science**, v. 39, p. 151-165, 2004.

TESTER, R. F., KARKALAS, J., XIN, Q. Hydrolysis of native starches with amylases. **Animal Feed Science and Technology**, v. 130, n. 1-2, p. 39-54, 2006.

TOLLER, A., SCHMIDT, C. A. Excipientes à base de celulose e lactose para compressão direta. **Disciplinarum Scientia**. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria, v. 6 n. 1, 2005.

VILA JATO, J. L. **Tecnologia Farmacêutica. Volume II: Formas Farmacêuticas**. Madrid: Editorial Síntesis, 2001.

WELLS, J. I., **Pharmaceutical Preformulation: The physichemical Properties of Drug substances**. 1 ed. Eglant: Ellis Horwood Limited, p.80-83; 215-217, 1988.

WESOLOWSKI M. Analysis of drug formulations by thermal decomposition. **Thermochimica Acta**, v. 51, p. 209 – 223,1992.

XENOFONTE, A. R. Desempenho de ovinos alimentados com farelo de babaçu. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v 38,n.210,p. 26 - 35, 2009.

Capítulo 2

4.0 Caracterização reológica e térmica das matérias-primas

**Caracterização reológica e térmica do pó de mesocarpo de babaçu
(*Orbignya phalerata* Mart.): Avaliação do potencial de utilização
como excipiente**

Caracterização reológica e térmica do pó de mesocarpo de babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.): Avaliação do potencial de utilização como excipiente

RESUMO

INTRODUÇÃO: Apesar do largo uso popular e secular da farinha do mesocarpo de babaçu e sua composição rica em amido inexistem trabalhos que avaliem a sua potencialidade como excipiente na indústria farmacêutica. Como mais de 70% das matérias-primas de uso farmacêutico se apresentam na forma de pó, torna-se importante compreender as características reológicas. **OBJETIVO:** Este trabalho investigou a viabilidade do uso de um resíduo da industrialização da amêndoa do babaçu, o mesocarpo, como excipiente através da caracterização reológica, térmica e difratométrica. **METODOLOGIA:** Foram observadas as características reológicas (determinação granulométrica, ângulo de repouso, tempo de escoamento, densidade bruta e compactada, fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade) do pó e granulado do mesocarpo de babaçu e celulose e também foi realizada a caracterização térmica (Análise Térmica Diferencial - DTA e Termogravimetria - TG) e estrutural (difração de raio-X) do mesocarpo de babaçu, amido e celulose. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Na caracterização reológica o pó de mesocarpo de babaçu bem como o seu granulado apresentaram resultados satisfatórios para a utilização dessa matéria-prima como excipiente quando comparados às características da celulose microcristalina. Na caracterização térmica por TG e DTA do mesocarpo de babaçu, amido e celulose constatou-se que o babaçu apresentou características térmicas semelhantes aos dois excipientes já amplamente utilizados: amido e celulose microcristalina. Foi observado que o MB possui maior similaridade com as propriedades térmicas do amido devido a sua composição predominantemente amilácea. **CONCLUSÃO:** Com os dados obtidos da caracterização reológica, térmica foi verificado que o mesocarpo de babaçu apresenta propriedades favoráveis como adjuvante farmacêutico visto que as amostras de mesocarpo de babaçu apresentaram propriedades semelhantes a celulose microcristalina. Diferentemente de outras fontes botânicas de amido e da celulose microcristalina, o mesocarpo de babaçu apresentou estrutura amorfa.

Palavras-chave: Reologia, Mesocarpo, Babaçu, Excipiente, Celulose.

Rheological and thermal characterization of babassu mesocarp powder (*Orbignya phalerata* Mart.): Evaluation of the potential for use as excipient

ABSTRACT

INTRODUCTION: Despite the wide use popular and secular babassu mesocarp flour and starchy composition work does not exist to assess its potential as an excipient in the pharmaceutical industry. Since more than 70% of raw materials for pharmaceutical use are in the form of powder, it becomes important to understand the rheological properties. **OBJECTIVE:** This study investigated the feasibility of using a waste of industrialization almond babassu mesocarp, as carriers through the rheological characterization, thermal and diffraction. **METHODS:** We observed the rheological characteristics (determination of particle size, angle of repose, flow time, and compacted bulk density, Hausner factor index, compressibility and compactability) of powdered and granulated babassu mesocarp and cellulose and was also performed to characterize Thermal (Differential Thermal Analysis - DTA and Thermogravimetric - TG) and structural (X-ray diffraction) of babassu mesocarp, starch and cellulose. **RESULTS AND DISCUSSION:** In the powder rheological characterization of babassu mesocarp and its granules showed satisfactory results for the use of this raw material as an excipient when compared to the characteristics of microcrystalline cellulose. In thermal characterization by TG and DTA babassu mesocarp, starch and cellulose found that the babassu presented two thermal characteristics similar to those widely used as excipients: microcrystalline cellulose and starch. It was observed that the MB has greater similarity with the thermal properties of starch due to its predominantly starch composition. **CONCLUSION:** With the data obtained from the rheological characterization, thermal was found that the babassu mesocarp has favorable properties as a pharmaceutical adjuvant, as the samples of babassu mesocarp had properties similar to microcrystalline cellulose. Unlike other botanical sources of starch and microcrystalline cellulose, the babassu mesocarp showed an amorphous structure.

Keywords: Rheology, mesocarp, Babassu, Excipient, Celullose.

4.1 Introdução

Um dos principais produtos extrativos do Brasil, contribuindo sobremaneira para a economia de alguns estados da Federação, o babaçu (*Orbignya sp.*) desempenha, também, relevante papel social principalmente pela grande capacidade de absorção de mão-de-obra, especialmente na entresafra das culturas tradicionais. A sua área de ocorrência natural no Brasil é avaliada em cerca de 18 milhões de hectares, sendo que somente nos estados do Maranhão e Piauí estão inseridos mais de 70% deste total, com o restante distribuído pelos estados de Mato Grosso, Goiás, Minas Gerais, Amazonas e Bahia (EMBRAPA 1984, MAY 1990, NASCIMENTO 2004).

Historicamente, o seu aproveitamento tem-se restringido a utilização da amêndoa, que representa, em média, apenas 7% do peso do fruto. Entretanto, as outras frações do fruto (epicarpo, mesocarpo e endocarpo) representam um considerável potencial para a produção de carvão, alcatrão, gás combustível, amido e álcool. A importância dessas palmeiras é confirmada em diversos estudos etnobotânicos, em relação aos aspectos alimentar, medicinal ou socioeconômico. Elas têm grande importância ecológica e econômica, provendo alimentos, fibras, bebidas, produtos medicinais, entre outros (SVENNING & MACÍIA, 2001).

Do mesocarpo é obtida uma farinha amplamente comercializada no Maranhão a partir da secagem e trituração. Tal farinha serve de alimento para pessoas e animais, como na forma de farinha substitutiva da mandioca (CRUZ, 2006; CARNEIRO et al.; 2009). A variação da composição da farinha (68,3% de amido) varia em função da origem (NASCIMENTO 2004).

Nesse contexto, o estudo de matérias primas para a indústria farmacêutica oriundas de vegetais regionais e com uso popular secular pode ser uma alternativa bastante viável. Investigações na busca de fontes alternativas de amido demonstraram a importância de outras fontes. (ADEBAYO et al. 2008; CASAS et al. 2010). Apesar do largo uso popular e secular da farinha do mesocarpo de babaçu e sua composição rica em amido inexistem trabalhos que avaliem a sua potencialidade como excipiente na indústria farmacêutica.

Excipientes em geral são conceituados como substâncias auxiliares diretamente envolvidas na composição de diversas formulações farmacêuticas. Constituintes de diferentes sistemas terapêuticos viabilizam o sucesso da forma farmacêutica final, apresentando características e propriedades diferentes daquelas pertinentes aos fármacos. Excipientes constituem elementos de elevado destaque na formulação dos medicamentos, uma vez que, exercem efetivo papel na garantia de obtenção da forma farmacêutica adequada ao uso e ao efeito terapêutico desejado, regendo e influenciando de maneira significativa a cedência do princípio ativo contido no medicamento (CAVALCANTI et al. 2002).

A reologia é a ciência que estuda a deformação e o fluxo da matéria sob influência de tensões. O comportamento reológico dos materiais está relacionado com suas respostas a uma tensão aplicada e depende do tempo do processo de deformação (AMIJI & SANDMAN, 2003; SCHRAMM, 2006).

Como mais de 70% das matérias-primas de uso farmacêutico se apresentam na forma de pó, torna-se importante compreender as características reológicas. É necessário estudar o comportamento de pós e grânulos como matérias-primas e como produtos farmacêuticos, caracterizando-os e entendendo de que forma podem interferir na qualidade dos medicamentos (PIFERRI et al.; 1999).

O presente trabalho tem como objetivo avaliar o potencial de utilização do mesocarpo de babaçu (*Orbignya sp.*) como excipiente através da caracterização do pó e do granulado por meio da análise reológica, térmica e estrutural e comparação com a celulose microcristalina, excipiente largamente utilizado na indústria farmacêutica.

4.2 Materiais e método

4.2.1 Matérias-primas

Nessa pesquisa foram empregados: amido (fornecedor: GENIX; Lote: 90652), mesocarpo de babaçu (fornecedor ATIVA VIDA LTDA; Lote: 1841003) e celulose microcristalina 102 (fornecedor: GENIX; Lote: 90652).

4.2.2 Método

Obtenção do granulado

O granulado do mesocarpo de babaçu foi obtido por via úmida, a partir da molhagem do pó com solução hidroalcoólica 1:1. A massa foi granulada (Granulador Fabbe-primar com malha de 2,0 mm), secada por 3h em estufa a 50°C e calibrada (malha de 1,0 mm).

4.2.3 Granulometria

A determinação da granulometria foi realizada seguindo a metodologia prevista na Farmacopéia Brasileira (2011) utilizando o tamisador vibratório.

4.2.4 Reologia

Para o estudo das características reológicas do babaçu e da celulose e do granulado foram empregados métodos indiretos (ângulo de repouso, índice de compressibilidade e compactabilidade) e diretos (velocidade de escoamento) conforme classificação sugerida por Staniforth (2005). Além desses ensaios, foram obtidos a granulometria e os valores da densidade bruta e compactada.

Ângulo de Repouso e tempo de escoamento

Na determinação do ângulo de repouso e do tempo de escoamento utilizou-se de um aparato simples composto de funil, suporte, papel milimetrado e régua. Tais parâmetros foram analisados em triplicata. Deixou-se o pó fluir livremente através de um orifício sobre uma superfície plana, formando um cone, onde o ângulo da base desse cone é o de ângulo de repouso, ou seja, o ângulo cuja tangente é a relação entre a altura (H) e o raio (R) do cone formado (Farmacopéia Portuguesa, 2002).

$$\tan \alpha = \frac{H}{R} \quad (\text{Equação 1})$$

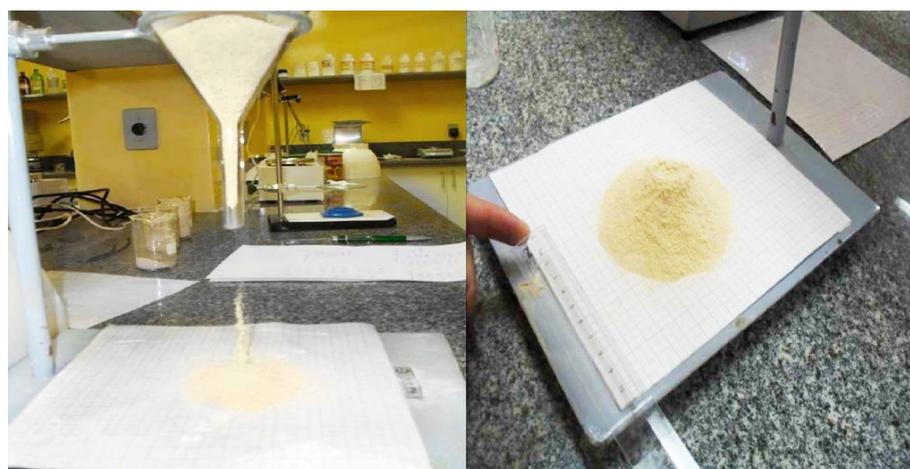


Figura 1. Análise reológica do pó do mesocarpo de babaçu. A) Determinação da velocidade de escoamento, utilizando o aparato composto pelo funil, haste fixadora e papel milimetrado; B) Determinação do ângulo de repouso. Laboratório de Controle de qualidade de Medicamentos – UFPI.

Determinação da densidade bruta e densidade compactada

Foram pesados 30 g das matérias primas e transferidas para uma proveta de 100 mL e colocados em uma altura pré-fixada de 20 cm. O pó contido na proveta foi submetido a 1250 quedas. O ensaio foi continuado em séries de 1250 quedas até que a diferença de volume da penúltima leitura seja igual ou inferior a 2 % (PRISTA, 1995).

Os volumes de cada intervalo foram registrados. O teste foi realizado em triplicata. Calculou-se a densidade bruta – d_b (Equação 2) e a densidade compactada - d_c (Equação 3).

$$d_b = \frac{M}{V_b} \quad (\text{Equação 2}) \qquad d_c = \frac{M}{V_c} \quad (\text{Equação 3})$$

Onde: M – massa da amostra (g)

V_b – Volume bruto (mL)

V_c – Volume compactado (mL)

Com os valores obtidos previamente, calculou-se o fator de Hausner (Equação 4), índice de compressibilidade (Equação 5) e a compactabilidade (Equação 6).

$$FH = \frac{d_c}{d_b} \quad (\text{Equação 4}) \qquad IC = \frac{d_c - d_b}{d_c} \quad (\text{Equação 5})$$

$$C = V_{10} - V_{500} \quad (\text{Equação 6})$$

4.2.5

Análise Térmica

As curvas de DTA e TG do pó de mesocarpo de babaçu, amido e da celulose microcristalina foram obtidas por meio de um analisador térmico diferencial de marca Shimadzu, modelo DTA-50, em atmosfera de nitrogênio em fluxo de $50\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, sendo a massa das amostras analisadas em torno de 8,0 mg, acondicionadas em um cadinho de alumina na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ até 600°C .

Realizou-se a calibração do DTA e do TG via ponto de fusão do padrão Índio ($156,6^{\circ}\text{C} \pm 0,3$) e Zinco ($419,6^{\circ}\text{C} \pm 0,3$). O fluxo de calor e entalpia foram calibrados via ponto de fusão do Índio ($28,59 \pm 0,3 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$), sob as mesmas condições das amostras.

4.2.6 Difração de raio-X

As medidas de difração de raios-X (DRX) foram realizadas em difratômetro SIEMENS - modelo D 5000, operando na geometria convencional $\theta-2\theta$, no Departamento de Física da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Foi utilizado tubo de cobre ($\lambda_1 = 1,54060 \text{ \AA}$ e $\lambda_2 = 1,54439 \text{ \AA}$) a uma tensão de 40 kV e corrente de 40 mA, com 2θ variando de 2° a 60° , passo de $0,02^{\circ}$ e tempo de contagem de 1 s/passos.

A amostra foi alocada no porta-amostra pelo modo convencional, preenchimento frontal com acabamento realizado com uma lâmina de vidro prensando o material.

4.3 Resultados e discussão

Granulometria

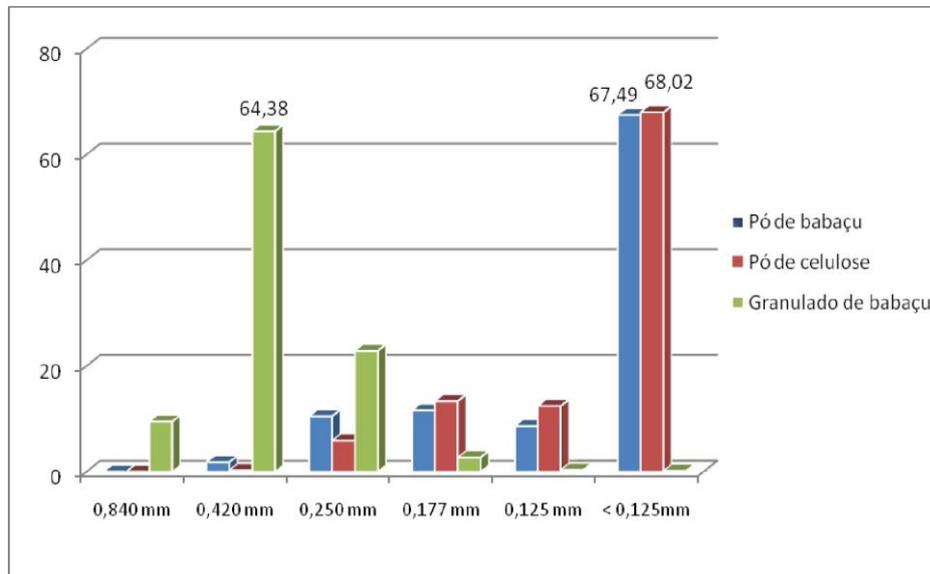


Figura 2. Distribuição granulométrica das amostras do pó Mesocarpo de babaçu (*Orbignya sp.*), celulose microcristalina e granulado do mesocarpo de babaçu. Teresina – PI.

Os resultados obtidos na análise granulométrica mostraram um comportamento semelhante entre o babaçu e a celulose como mostra a FIGURA 2. Ambos demonstraram que o maior percentual das partículas se encontra no tamis residual (< 0,125 mm), caracterizando um pó fino. O granulado do babaçu, conforme o esperado demonstrou maior homogeneidade das partículas no tamis de abertura da malha maior (0,420 mm).

Pode-se observar melhor a distribuição granulométrica do pó do mesocarpo do babaçu no quadro abaixo:

Quadro 1 - Análise granulométrica do pó do mesocarpo de babaçu (*Orbignya phareolata* Mart). Teresina - PI.

CG (μm)	Δm (μm)	m (μm)	F%	R%	P%	F x m
Acima de 1200	-	-	7,5	7,5	92,5	9000
1200-850	350	1025	14	21,5	78,5	14350
850-420	430	635	21	42,5	57,5	13335
420-250	170	335	33	75,5	24,5	11055
250-180	70	215	4,5	80	20	967,5
180-125	55	152,5	1	81	19	152,5
Menores que 125	125	62,5	19	100	0	1187,5
Total						50047,5

LEGENDA: CG (μm): Classe granulométrica; Δm (μm): intervalo de abertura de malha; m (μm): abertura média da malha; F%: fração retida; R%: fração retida acumulada; P%: fração de passagem acumulada; F x m: fração retida x abertura média.

Com os dados do quadro 1 foram construídas as curvas de retenção e passagem acumulada (Figura 3), que no ponto de interseção das duas curvas foi possível determinar o diâmetro médio (d). O diâmetro médio foi calculado conforme equação 7 (ANSEL et al.; 2000).

$$d = \frac{\sum (\%F) \times (m)}{100} = \frac{50047,5}{100} = 500,47 \mu\text{m} \quad (\text{Equação 7})$$

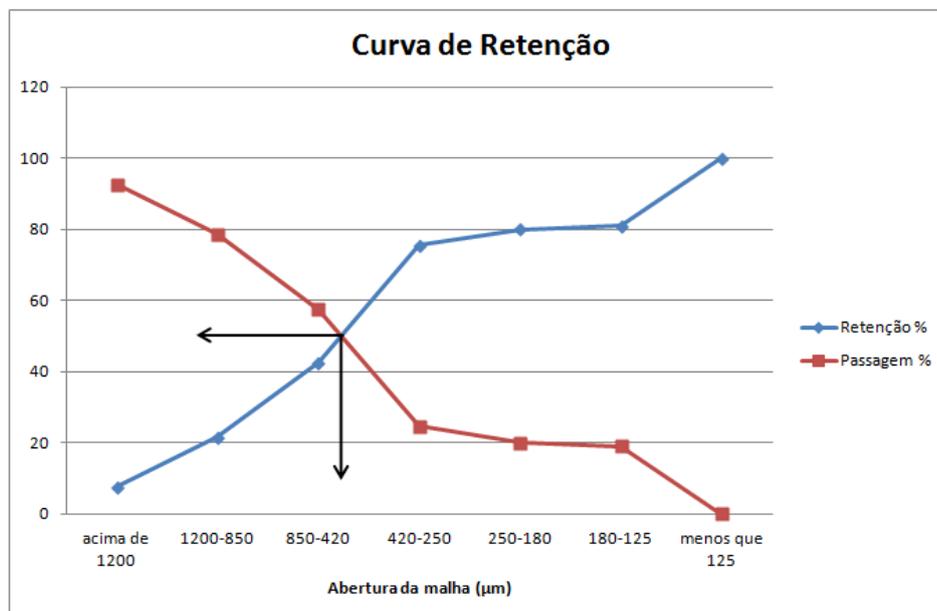


Figura 3. Curva de retenção e passagem da análise granulométrica do pó do mesocarpo de babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.).

Segundo a classificação da Farmacopéia Brasileira (2011), para os pós de origem vegetal, a faixa granulométrica apresentado pelo material vegetal é considerada como pó moderadamente fino – Quadro 2.

Quadro 2 - Classificação dos pós-vegetais segundo a Farmacopéia brasileira (2011)

Denominação	Critério
Grosso (2000/355)	100 % menor 2000 mm e no máximo 40 % < que 355 mm.
Moderadamente grosso (710/250)	100 % menor 710 mm e no máximo 40 % < que 250 mm.
Moderadamente fino (355/180)	100 % menor 355 mm e no máximo 40 % < que 180 mm.
Fino (180)	100 % menor 180 mm.
Muito fino (125)	100 % menor 125 mm.

Reologia

O tamanho, a forma e a distribuição das partículas dos excipientes e do princípio ativo podem influenciar significativamente o comportamento das operações de granulação, mistura

e o enchimento das cápsulas (CELICK, 1992; BUCKTON, 1995). Dessa forma, entende-se que devido a características inadequadas de escoamento e compressão, pode ser necessária a produção de granulado antes da obtenção da forma farmacêutica sólida. Por isso, na caracterização reológica da matéria prima, MB optou-se por estudar as propriedades tanto do pó quanto do granulado.

Para tanto, foi realizada a calibração do granulado obtido, pois VOIGT e FAHR (2000) relatam que defeitos observados na distribuição do tamanho particular da massa dos granulados, em especial, altas concentrações nas faixas extremas, podem causar alterações na ação de transformação subsequente e desvios de qualidade do produto resultante. Portanto na etapa de calibração, que consiste na seleção de grânulos com dimensões uniformes dentro de uma faixa granulométrica determinada, permite reduzir tais variações (ANSEL et al.; 2000; LEHIR, 1997).

Quadro 3 - Análise das características reológicas do pó de mesocarpo de babaçu (*Orbignya sp.*), da celulose microcristalina e do granulado do babaçu. Teresina-PI.

Ensaio	Excipientes	Babaçu	Celulose	Granulado	Referência
Ângulo de repouso (°)		31,79	37,88	32,76	Até 40°
Velocidade de Escoamento		∞	∞	∞	-
Densidade Bruta (g/mL)		0,48	0,36	0,43	-
Densidade de Compactação (g/mL)		0,72	0,50	0,52	-
Fator de Hausner		1,50	1,39	1,21	Inferior a 1,25
Índice de Compressibilidade (%)		33,50	28,00	17,31	Inferior a 15%
Índice de Compactabilidade (mL)		10,00	11,67	5,33	Inferior a 20mL

O ângulo de repouso depende, essencialmente, da força de fricção entre as partículas do pó, que influencia as características de fluxo e a estabilidade de empacotamento (WELLS, 1988). O ângulo de repouso, uma avaliação direta do atrito entre as partículas, mostrou-se inferior a 40° para todas as amostras, o que demonstra fluxo livre e adequada compressibilidade dos produtos (Quadro 3).

A celulose apresentou o maior ângulo de repouso entre as 3 amostras analisadas. Tal característica pode estar relacionada ao pequeno tamanho de partícula, e ao tipo de superfície das partículas do pó.

Apesar dos resultados satisfatórios do ângulo de repouso, o tempo de escoamento das 3 amostras tendeu ao infinito (Quadro 3). Tal resultado pode ser explicado, devido as distribuições granulométricas obtidas na Figura 2. PARIKH (2005) afirma que muitos pós,

devido o seu tamanho pequeno, forma irregular ou características de superfície, são muito aderentes (coesivos) e não permitem uma boa fluidez. LE HIR (1997) afirma que em comparação a uma simples mistura de pós, o granulado apresenta algumas vantagens: melhor conservação da homogeneidade de distribuição dos componentes e das fases granulométricas, maior densidade, facilidade superior de escoamento, maior reprodutibilidade em medições volumétricas, maior compressibilidade e resistência mecânica superior.

Dessa forma, a granulação da mistura desses pós, em determinadas faixas granulométricas, permite uma melhoria significativa nas propriedades de fluidez desses materiais.

A determinação da densidade bruta e de compactação foi usada para a previsão das características de compressibilidade dos materiais utilizados. Esse método tem sido amplamente aceito como auxiliar para a determinação do Fator de Hausner, assim como para o conhecimento do fluxo e ângulo de repouso.

O granulado de babaçu apresentou valores de densidade bruta e compactada, menores que o pó de babaçu e de celulose. Este resultado não está em consonância com os dados de distribuição granulométrica percentual: grânulos maiores apresentaram valores de densidades aparentes mais elevados que os grânulos de menor tamanho (DAIUTO & CEREDA, 2006).

O índice de compressibilidade (IC), assim como o Fator de Hausner (FH) são dados que permitem a avaliação da estabilidade de empacotamento de um material particulado (WANCZINSKI et al., 2002). Apenas o granulado do babaçu apresentou FH inferior a 1,25 e IC na faixa regular (entre 15% e 25%). Além disso, tal amostra apresentou o menor valor de compactabilidade. Isto é, observou-se que o granulado do babaçu é, entre as três amostras avaliadas, aquela que possui melhores características de fluxo, compressibilidade e compactabilidade (Quadro 3).

Pode-se inferir que as conclusões sobre as propriedades de fluxo e compressibilidade de materiais não devem ser feitas analisando-se os parâmetros reológicos empregados de forma isolada, pois não se tratam de propriedades intrínsecas do material e seus resultados dependem da metodologia utilizada (LAMOLHA, 2007).

Portanto, a definição dos próximos passos do processamento tecnológico de materiais particulados deverá levar em consideração o seu comportamento de fluidez, que é influenciado pelas características de composição e de estrutura desses materiais.

Análise Térmica

Observa-se na Figura 4 que a curva de TGA do mesocarpo do babaçu possui perfil semelhante a celulose e o amido. A semelhança com o amido é explicada devido à composição predominante de amido nesse material vegetal. A literatura revela dados semelhantes em relação a composição do mesocarpo de babaçu cerca de 50% a 68,3% (CRUZ, 2011; MELO, 2007; ROSA, 1986; ROSENTHAL, 1975). O mesocarpo de babaçu apresenta também propriedades lignocelulósicas, atribuídas a presença de celulose, lignina e hemicelulose (VIEIRA et al.; 2011).

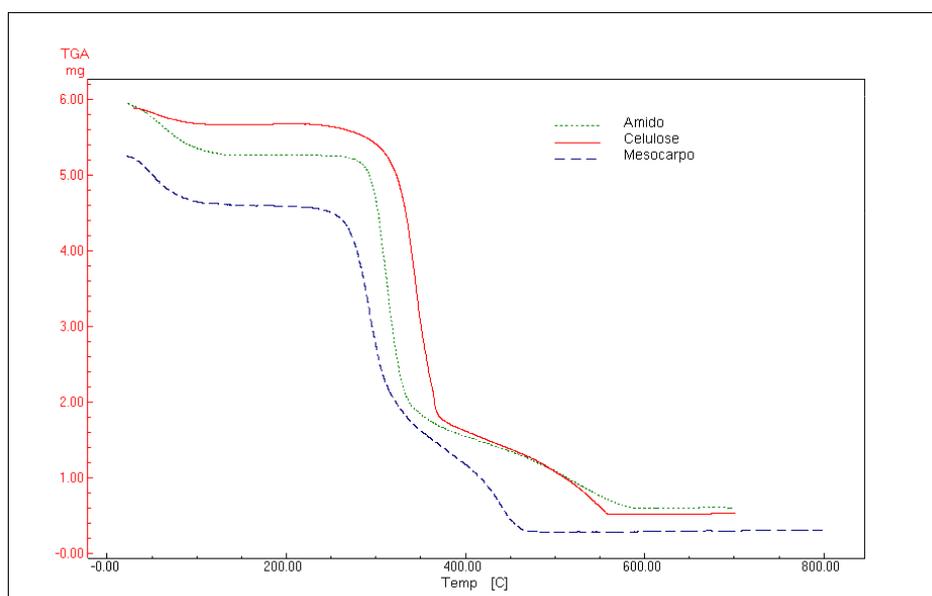


Figura 4. Curva da análise termogravimétrica (TGA) das amostras de Amido, Celulose e Mesocarpo do babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.).

Quadro 4 - Eventos encontrados na curva de TG do amido, babaçu e celulose com suas respectivas faixas de temperaturas e perdas de massas. Teresina - PI.

Evento	Início (°C)			Término (°C)			Perda de massa (%)		
	Amido	Babaçu	Celulose	Amido	Babaçu	Celulose	Amido	Babaçu	Celulose
1º	24,26	23,51	33,42	136,61	107,84	104,14	11,046	11,725	3,429
2º	254,99	245,10	278,29	389,24	340,38	390,5	61,416	53,653	66,084
3º	457,79	410,11	475,37	593,31	470,71	572,19	11,870	14,958	12,409

Conforme Quadro 4, na curva de TG do mesocarpo do babaçu, observa-se três estágios de perda de massa. O primeiro, que vai de 23,51 a 107,84 °C, o segundo está na faixa de 245,10 a 340,38 °C e o terceiro de 410,71 a 470,958 °C.

O primeiro estágio de decomposição semelhante entre o mesocarpo e o amido é referente à liberação de pequenas massas ricas em carbono e moléculas de água do material, ou simplesmente à perda de umidade da amostra (VIEIRA, 2011; ALMEIDA, 2011). A celulose microcristalina apresenta pequena taxa de perda de umidade devida a sua composição diferenciada. É formada por regiões altamente ordenadas provenientes de fortes ligações de hidrogênio entre suas moléculas, proporcionando insolubilidade em água à 20°C e pouco higroscópica (TITA, 2002; RAZERA, 2006).

A degradação ocorre frequentemente a partir do segundo evento da análise termogravimétrica e pode estar relacionado à perda da estabilidade térmica das amostras e início da degradação. No segundo estágio do TG essa degradação é confirmada com as entalpias observadas na análise térmica diferencial (Quadro 5, 6 e 7). Observou-se que as degradações do amido, da celulose e do mesocarpo ocorreram em temperaturas próximas: 254,99°C, 278,29°C e 245,10°C, respectivamente (Quadro 4).

O processo de degradação em altas temperaturas promove a quebra aleatória das ligações C-C das moléculas orgânicas afetando as cadeias moleculares e/ou as poliméricas desses compostos, formando unidades monoméricas (SOUZA, 2011; LIMA, 2009). A celulose pode ser classificada como um polímero com estabilidade térmica moderada devido às características supracitadas de sua estrutura cristalina (TITA et al.; 2002; RAZERA, 2006).

Na Figura 5 são observadas as curvas de DTA das substâncias em estudo. Os valores das temperaturas em que ocorrem os eventos, com seus respectivos picos e entalpias de reação são apresentados nos quadros 5,6 e 7.

Observa-se com facilidade que as temperaturas destes três estágios são aproximadamente correspondentes com as temperaturas da curva de DTA abaixo, ratificando que esses estágios são, em seqüência, vaporização, e duas etapas de decomposição.

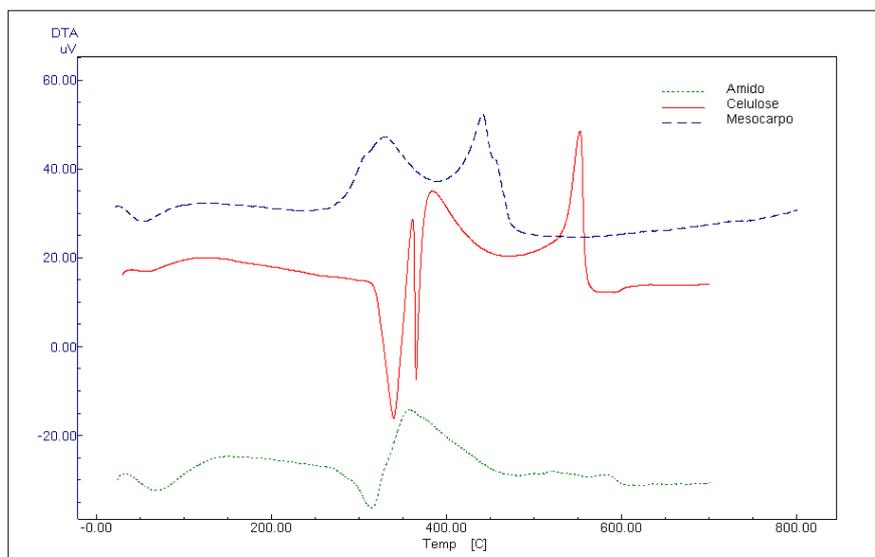


Figura 5. Curva da análise térmica diferencial (DTA) das amostras de Amido, Celulose e Mesocarpo do babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.).

Quadro 5 - Eventos encontrados na curva de DTA do mesocarpo de babaçu (*Orbignya sp.*) e suas respectivas faixas de temperatura, picos e entalpia de reação. Teresina - PI.

Evento	Início (°C)	Término (°C)	Pico (°C)	Entalpia da reação (J/g)
Mesocarpo de babaçu (<i>Orbignya sp.</i>)				
1°	24,97	97,25	53,22	-254,82
2°	251,67	392,22	329,28	1640,00
3°	392,95	461,95	440,75	858,70
4°	-	-	-	-

Quadro 6 - Eventos encontrados na curva de DTA do amido e suas respectivas faixas de temperatura, picos e entalpia de reação. Teresina - PI.

Evento	Início (°C)	Término (°C)	Pico (°C)	Entalpia da reação (J/g)
Amido				
1°	29,97	97,25	68,17	-98,23
2°	260,70	330,52	311,25	-230,41
3°	327,03	476,20	360,57	1050,00
4°	528,25	581,88	563,59	12,81

Quadro 7 - Eventos encontrados na curva de DTA da celulose e suas respectivas faixas de temperatura, picos e entalpia de reação. Teresina - PI.

Evento	Início (°C)	Término (°C)	Pico (°C)	Entalpia da reação (J/g)
Celulose				
1°	37,82	71,77	54,51	-6,41
2°	308,46	367,24	337,48	-535,36
3°	367,24	471,92	386,79	848,75
4°	528,25	567,47	549,36	787,68

O primeiro estágio observado para as 3 amostras refere-se a à faixa de gelatinização das mesmas. Conforme Medeiros (2006) os picos do processo de gelatinização podem estar situados entre 46°C e 137°C.

Na gelatinização ocorre a perda da organização estrutural e começa pelas regiões de característica amorfa devido à fragilidade das ligações de hidrogênio. Posteriormente ocorre nas regiões cristalinas, pois são altamente ordenadas (provenientes de fortes ligações de hidrogênio entre suas moléculas). Isso causa um aumento no inchamento e na solubilidade do grânulo (DENARDIN & SILVA, 2009; TITA et al.; 2002).

Dentre as três amostras, observa-se que o mesocarpo possui uma menor temperatura de início da gelatinização que a celulose e que o amido. O resultado já era esperado em relação à celulose, pois observou-se na curva do TG (Figura 4) a estabilidade térmica superior da celulose frente as outras amostras bem como a literatura relata sobre a estrutura cristalina desse excipiente largamente utilizado.

Em relação ao amido e mesocarpo, podemos sugerir que tal resultado seja explicado devido a estrutura cristalina MB ser menos organizada que o amido. Dessa forma, existe uma maior fragilidade estrutural que confere uma menor temperatura de gelatinização.

Ainda em relação ao primeiro evento, nota-se uma maior quantidade de energia consumida para o mesocarpo de babaçu em comparação com as entalpias para o amido e a celulose microcristalina (Quadros 5, 6 e 7). Esse dado é explicado pela maior interação dos grânulos do babaçu com a água observada pela maior perda de umidade (Quadro 4) e menor temperatura de gelatinização (Quadro 5).

Os estágios posteriores de degradação para os excipientes analisados correspondem às curvas de degradação dos materiais também observados na curva de TG (Figura 4).

Pode-se observar nos dados acima relatados, também contidos nas figuras de 4 e 5, que há a superposição de alguns eventos, como já relatados na literatura, pois o mesocarpo de babaçu possui celuloses em sua composição e amido. VIEIRA (2011) afirma que o mesocarpo e o epicarpo do babaçu apresentam composições elementares próximas a celulose com os seguintes resultados: 39.23%, 6.70%, 0.33% (mesocarpo); 46.72%, 6,12%, 0,51% (epicarpo); 41.95%, 6.21%, 0.18% (celulose) para o carbono, hidrogênio e nitrogênio, respectivamente.

Difração de raios-X

A técnica de difração de raios x detecta as repetições ordenadas regulares das hélices, refletindo a ordem tridimensional dos cristais. A difração de raios x pode ser empregada para complementar os dados obtidos pelas técnicas termoanalíticas.

Nas variadas fontes de amido a região amorfa é composta pelas cadeias de amilose e pelas ramificações da amilopectina (SOUZA; ANDRADE, 2000; PARKER; RING, 2001).

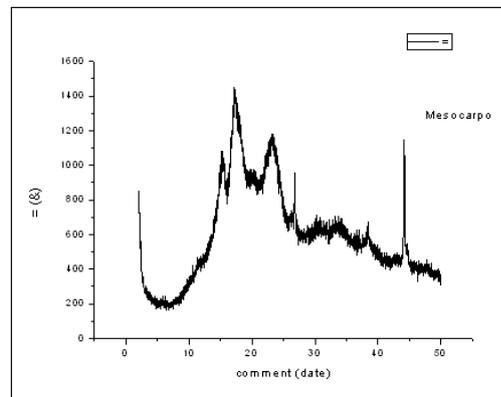


Figura 6. Difratograma de raio-X do mesocarpo de babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.).

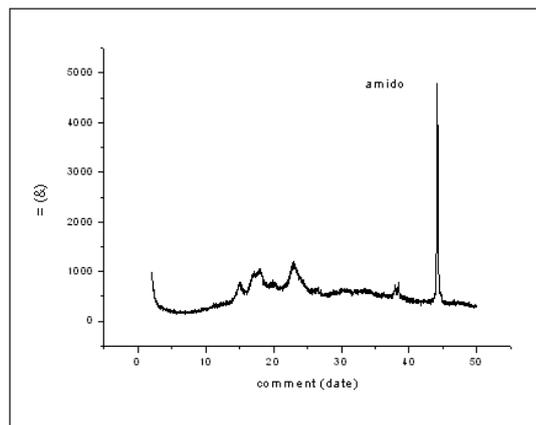


Figura 7. Difratograma de raio-X do amido.

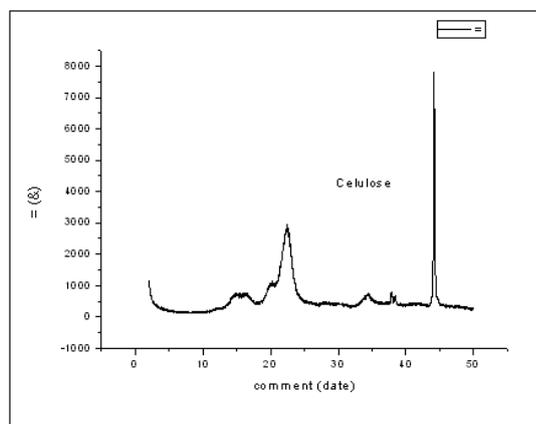


Figura 8. Difratograma de raio-X da celulose.

As regiões cristalinas dos grânulos proporcionam padrões específicos de difração de raios x, definidos com base nos espaços interplanares e na intensidade relativa das linhas de difração, que variam de acordo com a fonte botânica do grânulo. O padrão A é característico de amidos de cereais, o padrão B de amidos de tubérculos e, o padrão C, intermediário entre o A e o B, característico de amido de leguminosas (ZOBEL, H. F.; STEPHEN, A. M.; 1995). Algumas exceções são os amidos de batata-doce (*Ipomoea batatas*) (A, C), de mandioca (*Manihot esculenta*) (A, C) e inhame (*Discorea dumetorum*) (A) (HOOVER, 2001)

Diferente de outras fontes botânicas de amido observadas na literatura em relação à cristalinidade, o pó do mesocarpo de babaçu apresentou um difratograma característico de uma estrutura amorfa (Figura 6). Observando as Figuras 6, 7 e 8 podemos constatar novamente a semelhança entre os resultados das amostras de mesocarpo de babaçu e amido justificada pela composição amilácea supracitada.

Ao contrário do pó do mesocarpo de babaçu, a celulose microcristalina apresenta um padrão cristalino como já esperado. Quando os raios x interagem com um material cristalino eles geram um padrão de difração, sendo que cada substância têm o seu padrão, que é único e representa a sua identidade. Quanto maior o número de cristais em um plano de uma estrutura, mais intensos, pontiagudos e estreitos serão os picos na difração de raios x. As partes amorfas geram picos mais largos e menores (THERMO ARL, 1999; NETO, 2003).

Tipicamente, a celulose microcristalina é produzida por tratamento de uma fonte de celulose, de preferência alfa celulose na forma de pasta de matérias fibrosas vegetais com um ácido mineral, de preferência ácido clorídrico. O ácido hidrolisa seletivamente as regiões menos ordenadas da cadeia polimérica da celulose, expondo e libertando assim, as zonas cristalinas que formam agregados cristalinos que constituem a celulose microcristalina. Estes são então separados da mistura reacional e lavados para remover os subprodutos degradados. A pasta resultante vai ser depois seca, resultando num produto (celulose microcristalina) branco, inodoro, insípido, insolúvel em água, solventes orgânicos e ácidos diluídos (VENABLES et al.; 1998).

4.4. Conclusão

Em comparação com excipiente padrão, celulose microcristalina, verificou-se que as amostras de mesocarpo de babaçu apresentaram propriedades reológicas favoráveis como diluente bem como características térmicas semelhantes. As curvas de TGA e DTA apresentam semelhanças para as três amostras, comprovando a relação entre os constituintes orgânicos entre o mesocarpo, o amido e a celulose.

Vale ressaltar que diferente de outras fontes botânicas de amido e da celulose microcristalina, o mesocarpo de babaçu apresenta estrutura amorfa. O grande consumo na alimentação humana associado aos resultados obtidos sugere perspectivas promissoras em relação à viabilidade do pó do mesocarpo de babaçu como excipiente farmacêutico.

Referências

ADEBAYO, S.A.; BROWN-MYRIE, E.; ITIOLA, O.A. Comparative desintegrante activities of breadfruit starch and official corn starch. **Powder Technology**, v.171, p. 98-103, 2008.

ALMEIDA, R.R.; LACERDAB, L. G.; MURAKAMIB, F.S.C.; BANNACHD, G.; DEMIATEA, I.M.; SOCCOL, C. R.; CARVALHO FILHO, M.A.S., SCHNITZLER, E. Thermal analysis as a screening technique for the characterization of babassu flour and its solid fractions after acid and enzymatic hydrolysis, **Thermochimica Acta**, v. 519, p. 50-54, 2011.

AMIJI, M.A.; SANDMAN, B.J. Complexation and protein binding. In *Applied Physical Pharmacy*. New York: McGraw-Hill, p. 199-229, 2003.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JUNIOR, L.V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos**. 6. ed. São Paulo: Premier, p. 568, 2000.

CARNEIRO, A.P.M; PASCOAL, L.A.F.; WATANABE, P.H.; SANTOS, I.B.; LOPES, J.M.; ARRUDA, J.C.B. Farelo de babaçu em rações para frangos de corte na fase final: desempenho, rendimento de carcaça e avaliação econômica. **Ciência Animal Brasileira**, v. 10, n. 1, p. 40-47, 2009.

CASAS, M.; FERRERO C.; CASTELLANOS M.R.J. Graft tapioca starch copolymers as novel excipients for controlled – release matrix tablets. **Carbohydrate polymers**, v. 80, p. 71-77, 2010.

CAVALCANTI, O.A.; MOOTER, G.V.; CARAMICO-SOARES, I.; KINGET, R. Polysaccharides as excipients for colon-specific coating. Permeability and swelling properties of casted films. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, New York, v.28, n.2, p.157-164, 2002.

CRUZ, G.C.N.; COELHO, M.V. **Characterization of the Ca-ATPase activity of Pachymerus nucleorum (Coleoptera: Chysomelidae: Bruchinae) larvae**. Universidade Federal de Urberlandia – Mestrado em genética e bioquímica. Submetido para *Comparative Biochemistry and Physiology*. Part B. 2006.

CRUZ, E.T.L. **Caracterização do Mesocarpo de Babaçu (*Orbignya* sp): Termoanálise (TG/DTA) e Avaliação do conteúdo de Amido**. Monografia do curso de Farmácia. Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2011.

DAIUTO, E.R.; CEREDA, M.P. The influence of starch granules granulometry on apparent density of spray-dried product. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**. v. 27, n.1, p. 51-56, 2006.

DENARDIN, C.C.; SILVA, L.P. Estrutura dos grânulos de amido e sua relação com propriedades físico-químicas. **Ciência Rural**, v.39, n.3, p.945-954, 2009.

EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA - EMBRAPA. Departamento de Difusão de Tecnologia. **Babaçu**, Programa Nacional de Pesquisa. Brasília, p. 89, 1984.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5 ed. São Paulo: Atheneu, Pt. 1, Cap. 5, 2011.

FARMACOPÉIA PORTUGUESA VII. Lisboa: Infarmed, v. 1-2, 2002.

HOOVER, R. Composition, molecular structure, and physicochemical properties of tuber and root starches: A Review. **Carbohydrate Polymers**. v. 45, n. 3, p. 253-267, 2001.

LAMOLHA, M. A.; SERRA, C. H. R. Evaluation of the flow and the dissolution of 50 mg hydrochlorothiazide tablets obtained by wet granulation. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 43, n. 3, 2007.

LE HIR, A. **Abrégé de Pharmacie Galénique – Formes Pharmaceutiques**. 5 ed. Paris: Masson, 1997.

LIMA, L.M.R. **Estudo de degradação térmica oxidativa de graxas**. Tese de Doudorado. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2009.

MAY, P.H. **Palmeiras em chamas: Transformações Agrárias e Justiça Social na Zona do Babaçu**. São Luis, EMAPA/FINEP/Fundação FORD, p. 328, 1990.

MEDEIROS, A.C.D. **Desenvolvimento de modelo analítico para qualificação de excipientes**. Tese de Doutorado. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2006.

MELO, L.P. **Análises físico-químicas do pão enriquecido com mesocarpo de babaçu**. In: 2º Congresso de Pesquisa e Inovação da Rede Norte Nordeste de Educação Tecnológica, João Pessoa, 2007.

NASCIMENTO, U.S. **Carvão de Babaçu como Fonte Térmica para Sistema de Refrigeração por absorção no Estado do Maranhão**, 2004. 82p. Dissertação (Trabalho Final de Mestrado Profissional). Faculdade de Engenharia Mecânica, Universidade Estadual de Campinas, p. 82, 2004.

NETO, R.B. **Raio-X**. In. CANEVAROLO JR.; S.V.; ed. *Técnicas de Caracterização de polímeros*. São Paulo: Artiber Editora, p. 41-60, 2003.

PARIKH, D.M. **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. 2 ed. New York: Marcel Dekker INC, 2005.

PARKER, R.; RING, S.G. Aspects of the physical chemistry of starch. **Journal of Cereal Science**, v. 34, n. 1, p. 1-17, 2001.

PIFFERI, G.; SANTORO, P.; MASSIMO, P. Quality and functionality of excipients. **II Fármaco**. v. 54. p. 1-14, 1999.

PRESCOTT, J.K.; BARNUM R.A. Powder flowability. **Pharmaceutical Technology**. v.24, p.60-84, 2000.

PRISTA, L.V.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R.M.R. **Técnica farmacêutica e farmácia Galénica**. 4.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.1, p.591-799, 1995.

RAZERA, I.A.T. **Fibras lignocelulósicas como agente de reforço de compósitos de matriz fenólica e lignofenólica**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, São Carlos, 2006.

ROSA, I.G. Estudo químico, qualitativo e quantitativo, do resíduo amiláceo do coco babaçu. **Revista de Química Industrial**, v. 1, n. 71, p. 56-62, 1986.

ROSENTHAL, F.R.T. O amido do coco de babaçu, algumas propriedades dos grânulos e das pastas. **Revista Brasileira de Tecnologia**, vol. 6, p. 29-33, 1975.

SOUZA, R.C.R.; ANDRADE, C.T. Investigação dos processos de gelatinização e extrusão de amido de milho. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**. São Paulo, v. 10, n. 1, p. 24-30, 2000.

SOUZA, N. L. G. D. ; BRANDÃO, H.M ; OLIVEIRA, L.F.C .**Análise térmica da degradação de quitosana utilizada em rúmen bovino**. In: 34ª Reunião Anual da Sociedade de Química. Disponível em: <<http://sec.sbq.org.br/cdrom/34ra/resumos/T1718-1.pdf>>. Acesso em: 15 out. 2011.

SCHRAMM, G. **Reologia e Reometria, Fundamentos Teóricos e Práticos**. São Paulo: Artliber Editora Ltda, p. 150-234, 2006.

SVENNING, J.C.; MACÍA, M. J. Harvesting of *Geonoma macrostachys* Mart. Leaves for thatch: an exploration of sustainability. **Restoration Ecology**, v.167, p.251-262, 2001.

THERMO ARL-CH PUBLICATION. **Basics of X-ray diffraction**, USA, 1999

TITA, S. P.S.; PAIVA, J.M.F.; FROLLINI, E. Impact Strength and Other Properties of Lignocellulosic Composites: Phenolic Thermoset Matrices Reinforced with Sugarcane Bagasse Fibers. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**. v. 12, n. 4, p. 228-239, 2002.

VENABLES C.A.; BULIGA, G. S.; DELL, M. D.; COLLIPOULOS, J. **Ultra-fine microcrystalline cellulose compositions process**. Philadelphia: FMC Corporation: U.S. Patent, Editor. 1998.

VIEIRA, A. P.; SANTANA, S. A. A.; BEZERRA, C. W. B.; SILVA H. A. S.; CHAVES, J. A. P.; MELO, J. C. P.; SILVA, V. F.; C. AIROLDI. Epicarp and mesocarp of babassu (*Orbignya speciosa*): characterization and application in copper phtalocyanine dye removal. **Journal of Brazilian Chemical Society**. São Paulo, v. 22, n. 1, 2011.

VOIGT, R.; FAHR, A. **Pharmazeutische Technologie**. 9. überarb. Aufl.; Stuttgart: Deutscher Apotheker, 2000.

WANCZINSKI, B. J.; FELIPE, D. F.; CARDOSO, M. L.; CAVALCANTI, O. A. Desenvolvimento de comprimidos de AAS 500 mg: influência do Amido 1500® na compressão direta. **Acta Scientiarum**, Maringá, v. 24, n. 3, p. 649-655, 2002.

WELLS, J.I. **Pharmaceutical Preformulation**: The physichemical Properties of Drug substances, 1. ed. Eglan: Ellis Horwood Limeted, p.80-83; 215-217, 1988.

ZOBEL, H.F.; STEPHEN, A.M. Starch: structure, analysis and pplication. In: STEPHEN, A.M. **Food polyssacharides and their application**. New York: Marcel Dekker, p. 19-66, 1995.

Capítulo 3

5.0 Desenvolvimento tecnológico de cápsulas

Desenvolvimento tecnológico e avaliação biofarmacêutica de cápsulas de diclofenaco sódico e paracetamol com mesocarpo de babaçu (*Orbignya phareolata* Mart.) como excipiente farmacêutico

Desenvolvimento tecnológico e avaliação biofarmacêutica de cápsulas de diclofenaco sódico e paracetamol com mesocarpo de babaçu (*Orbignya phareolata* Mart.) como excipiente farmacêutico

RESUMO

INTRODUÇÃO: As cápsulas são formas farmacêuticas extremamente versáteis para a administração de fármacos por via oral. O estudo no desenvolvimento de excipientes utilizados nas formulações a serem encapsuladas é de fundamental importância. **OBJETIVO:** O experimento teve como objetivo demonstrar a viabilidade tecnológica do pó de mesocarpo de babaçu como excipiente no desenvolvimento de cápsulas de diclofenaco 50mg e paracetamol 500 mg. **METODO:** Preparou-se dois lotes de cada princípio ativo empregando separadamente o mesocarpo de babaçu e a celulose microcristalina como excipiente. Os lotes de cápsulas foram submetidos a testes de qualidade: peso médio, desintegração e dissolução. Os perfis de dissolução foram obtidos utilizando as condições especificadas na farmacopéia. A partir da área sob a curva do perfil de dissolução foi calculada a eficiência de dissolução (ED%). Para comparar as médias da ED% foi necessário o tratamento estatístico empregando-se teste t. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** No teste de peso médio e desintegração todas as formulações apresentaram-se dentro dos limites de variação determinados pela farmacopéia. A ED% obtida nas formulações foi $83,92 \pm 1,17$ e $82,05 \pm 0,75$ para o diclofenaco e $66,56 \pm 3,41$ e $63,23 \pm 4,49$ para o paracetamol, utilizando-se como excipiente o mesocarpo de babaçu e celulose microcristalina, respectivamente. Apesar dos valores próximos encontrados após o tempo de dissolução máximo especificado pela farmacopéia, a comparação estatística entre as médias de ED% para as formulações através do teste t (intervalo de confiança de 95%) indicou que existe diferenças estatisticamente significativas. Isto é, as formulações com mesocarpo de babaçu apresentaram um perfil de liberação estatisticamente superior. **CONCLUSÃO:** Os dados obtidos sugerem que o pó de mesocarpo de babaçu pode ser utilizado como excipiente, pois os lotes de cápsulas com tal matéria-prima apresentaram características de desintegração e dissolução adequadas quando comparado à celulose microcristalina que já é um excipiente bastante utilizado na indústria farmacêutica.

Palavras-Chave: Cápsulas; celulose microcristalina; excipientes; babaçu; dissolução.

Technological development and biopharmaceutical evaluation of capsules of diclofenac sodium and paracetamol with babassu mesocarp (*Orbignya phareolata* Mart.) as pharmaceutical excipient

ABSTRACT

INTRODUCTION: The capsules are extremely versatile pharmaceutical forms for administration of drugs orally. The study on the development of excipients used in formulations to be encapsulated is of fundamental importance. **OBJECTIVE:** The study aimed to demonstrate the technological feasibility of babassu mesocarp powder as an excipient in the development of capsules 50mg diclofenac and paracetamol 500 mg. **METHOD:** Prepare two batches of each active ingredient separately using babassu mesocarp and microcrystalline cellulose as an excipient. Lots of capsules were subjected to quality tests: weight, disintegration and dissolution. The dissolution profiles obtained using the conditions specified in the pharmacopeia. From the area under the curve of the dissolution profile was calculated dissolution efficiency (ED%). To compare the means of ED% was necessary to employ statistical t-test. **RESULTS AND DISCUSSION:** In the test weight and disintegration of all formulations were within the limits of variation determined by the pharmacopoeia. The ED% obtained in the formulations was 83.92 ± 1.17 and 82.05 ± 0.75 for diclofenac and 66.56 ± 3.41 and 63.23 ± 4.49 for paracetamol, using as excipient babassu mesocarp and microcrystalline cellulose, respectively. Despite the close values found after the dissolution time than specified by pharmacopeia, statistical comparison between the average ED% for formulations using the t test (confidence interval 95%) indicated that significant differences exist. That is, the formulations with babassu mesocarp showed a statistically superior release profile. **CONCLUSION:** These data suggest that babassu mesocarp powder can be used as carriers, because lots of capsules with such raw materials had disintegration and dissolution characteristics when compared to suitable microcrystalline cellulose is already a widely used excipient in the industry pharmaceutical.

Keywords: capsules, microcrystalline cellulose, excipients, babassu, dissolution

5.1 Introdução

Dentre as formas farmacêuticas preparadas nas farmácias magistrais, cápsulas gelatinosas duras, de liberação imediata, representam a forma sólida de maior utilização devido à sua versatilidade (ALLEN JR. *et al.*, 2002; PODZECK & JONES, 2004). Isto se deve à prática corrente em adaptar formulações industrializadas existentes na forma de comprimidos para a forma de cápsulas. As razões para tal prática se baseiam na possibilidade de realizar pequenas adequações de dose e regime terapêutico, além de possibilitar a seleção de excipientes de acordo com as necessidades dos pacientes (PAUMGARTTEN, 2005).

A maioria dos fármacos administrados em cápsulas requer excipientes para uma homogeneidade no enchimento das mesmas, melhorar a administração, adequar a velocidade de liberação do fármaco, facilitar a produção, aumentar a estabilidade da formulação, identificação e por razões estéticas. Embora tradicionalmente os excipientes sejam vistos como substâncias inertes, atualmente sabe-se que estes podem interagir com o fármaco promovendo alterações químicas e físicas, havendo a necessidade de se realizarem estudos de pré-formulação (JACKSON *et al.*, 2000; SHARGEL *et al.*, 2005).

A escolha dos excipientes pode ser um fator crítico para o desenvolvimento de formulações clinicamente eficazes. O atual quadro regulamentar, tanto dentro como fora dos Estados Unidos, no entanto, não recomenda o desenvolvimento de novas excipientes, limitando as escolhas para os já aprovados. A *International Pharmaceutical Excipients Council of the Americas* (IPEC–Americas) propôs alterações específicas para regulamentar e incentivar o desenvolvimento de novos excipientes que, se aprovadas, podem ampliar as opções de formulações, potencialmente eliminando essa barreira ao desenvolvimento de drogas (DEMERLIS *et al.*, 2009).

Nesse contexto, o estudo de matérias primas para a indústria farmacêutica oriundas de vegetais regionais e com uso popular secular pode ser uma alternativa bastante viável.

Adebayo (2008) e Casas (2010) relatam que investigações na busca de fontes alternativas de amido demonstraram a importância de outras fontes. A literatura revela dados semelhantes em relação a composição do mesocarpo de babaçu em diversos trabalhos ao longo dos anos. O mesocarpo de babaçu apresenta uma composição rica em amido, cerca de 50% a 68,3% (CRUZ, 2011; MELO, 2007; ROSA, 1986; ROSENTHAL, 1975).

Apesar do largo uso popular e secular da farinha do mesocarpo de babaçu (*Orbignya sp.*) e sua composição rica em amido inexistem trabalhos que avaliem a sua potencialidade como excipiente na indústria farmacêutica.

Após a manipulação das cápsulas devem-se cumprir as especificações exigidas nas

farmacopéias, nos quais incluem as monografias para os produtos formulados em cápsulas que estabelecem limites mínimos de aceitabilidade e ensaios que devem ser realizados para garantir a qualidade das mesmas. As cápsulas devem conter uma quantidade determinada e uniforme de princípios ativos, estáveis e biodisponíveis nesta forma. Entre os ensaios que devem ser realizados estão: a uniformidade de peso e conteúdo, desagregação e dissolução (PRISTA et al., 1995; VILA JATO, 2001; HUANG & TONG, 2004).

Os ensaios de dissolução podem avaliar a liberação do fármaco de uma forma farmacêutica sólida e a sua dissolução. A liberação será determinada por fatores relacionados à formulação, tais como, desintegração/dissolução dos excipientes da formulação ou a difusão do fármaco através destes componentes. A dissolução está relacionada às propriedades físico-químicas do fármaco, como solubilidade e difusão, suas características no estado sólido, como polimorfismos, por exemplo, e propriedades da formulação, como molhabilidade e solubilização. Estes ensaios deverão prever como será a liberação do fármaco e o seu processo de dissolução “*in vivo*”; para esta finalidade, faz-se necessário que as condições experimentais sejam muito semelhantes às fisiológicas (trato gastro-intestinal) (UNGELL & ABRAHAMSSOM, 2001).

O presente trabalho tem como objetivo demonstrar a viabilidade tecnológica do pó de mesocarpo de babaçu (MB) como excipiente a partir do desenvolvimento de dois lotes de cápsulas de diclofenaco de sódio 50mg e paracetamol 500 mg (primeiro lote contendo como excipiente o pó MB e o outro lote contendo celulose microcristalina) e a avaliação biofarmacotécnica através de ensaios farmacopéicos que avaliam a qualidade das cápsulas produzidas.

5.2 Materiais e Métodos

5.2.1 – Matérias - primas

Todos os insumos utilizados foram adquiridos a partir de distribuidores nacionais:

- **Princípios Ativos:** Diclofenaco sódico (Galena Química e Farmacêutica – lote: 5030HRI); Paracetamol (HENRI FARMA – lote: 9806030);
- **Excipientes:** celulose microcristalina 102 (GENIX; Lote: 90652), mesocarpo de babaçu (fornecedor ATIVA VIDA LTDA; Lote:1841003).
- **Reagentes e insumos:** Fosfato monobásico de potássio (Merck), Tampão Fosfato pH 5,8; Tampão Fosfato pH 7,0; Cápsulas gelatinosas tamanho:00 e 3;

5.2.2 Método

O processo de manipulação das cápsulas pode-se dividir nas seguintes fases: desenvolvimento e preparo da fórmula; seleção do tamanho da cápsula; enchimento da cápsula e limpeza e polimento das cápsulas cheias (FERREIRA, 2006). Já, quanto ao processo de enchimento das cápsulas, os métodos utilizados podem ser: manual e semi-automático para as farmácias com manipulação e automático para as indústrias farmacêuticas (VILA JATO, 2001).

A escolha dos fármacos modelos como sendo diclofenaco 50 mg e paracetamol 500 mg, se justificam por possuírem diferentes aportes em relação ao peso médio das cápsulas industrializadas e não apresentarem sobreposição das bandas na região do ultravioleta, facilitando assim, o uso desta ferramenta na análise, tornando-se excelentes parâmetros de comparação entre o mesocarpo de babaçu e celulose microcristalina.

5.2.3 Produção de Cápsulas

Para produção de lotes com 100 cápsulas as amostras foram pesadas na quantidade necessária (excesso de cerca de 5% para compensar perdas inerentes à manipulação) para o preenchimento volumétrico de cápsulas gelatinosas duras, conforme Quadro 1 e Figura 1. As cápsulas vazias foram dispostas em uma encapsuladora semi-automática de acrílico e em seguida preenchidas equitativamente com a mistura tamisada de pós, contendo o fármaco e o excipiente.

Quadro 1 - Concentração e tamanho correspondente das cápsulas conforme o princípio ativo. Teresina PI.

Princípio ativo	Concentração	Tamanho da cápsula
Diclofenaco	50 mg	3
Paracetamol	500 mg	00

As quantidades foram calculadas com base nas densidades aparentes do fármaco e dos excipientes, sendo determinadas com o auxílio do (Densímetro de sólidos Copley® JV2000).



Figura 1. Cápsulas contendo mesocarpo de babaçu como excipiente. A) Paracetamol 500 mg. B) Diclofenaco 50 mg.

5.2.4 Controle de qualidade das cápsulas

Os ensaios de controle de qualidade para cada lote de cápsula foram: determinação do peso médio; desintegração e dissolução das cápsulas não-revestidas de: diclofenaco 50 mg e paracetamol 500 mg. Todos os ensaios foram executados em conformidade com os métodos farmacopéicos (Farmacopéia Brasileira, 2011).

Peso médio

Foram pesadas individualmente com a (Balança analítica BEL modelo 210A) vinte cápsulas de cada lote (princípio ativo + mesocarpo de babaçu/ princípio ativo + celulose), removeu-se o conteúdo de cada uma e pesou-se novamente. Determinou-se o peso do conteúdo de cada cápsula pela diferença de peso entre a cápsula cheia e a vazia e estabeleceu-se como tolerância para a variação dos pesos individuais das cápsulas até $\pm 10\%$ (para cápsulas com peso abaixo de 300 mg - diclofenaco 50 mg) e até $\pm 7,5\%$ (para cápsulas com peso acima de 300 mg – Paracetamol 500 mg) – Quadro 2.

Quadro 2 - Limites de variação do peso médio de cápsulas (Farmacopéia Brasileira, 2011).

Forma Farmacêutica	Peso Médio ou valor nominal declarado	Limites de Variação
Cápsulas gelatinosas duras	Até 300,0 mg	± 10,0 %
	Acima 300,0 mg	± 7,5 %

Desintegração

O aparelho (Desintegrador Nova Ética 301) utilizado para o ensaio consiste de um conjunto de cestas e tubos, um recipiente para se realizar a imersão (cuba), um termostato para manter a temperatura do banho constante em 37 ± 1 °C e um mecanismo para movimentar verticalmente a cesta e os tubos no líquido de imersão a uma frequência constante. Foi necessário utilizar “discos abrasivos” em cada um dos tubos para proporcionar movimento semelhante ao peristáltico durante a movimentação das cápsulas no interior dos tubos. O disco abrasivo é um disco cilíndrico de material transparente, que possui cinco orifícios. As laterais dos discos possuem quatro mossas em “V”; tais características favorecem a passagem do líquido de imersão durante a realização do ensaio (USP, 2005).

O tempo de desintegração das 6 cápsulas de cada lote (princípio ativo + mesocarpo de babaçu/ princípio ativo + celulose) foi realizado e comparado conforme especificações e limites descritos na Farmacopéia Brasileira (2011).

Os resultados obtidos em conjunto com outras análises, como o ensaio de dissolução, permite verificar se as cápsulas estão de acordo com os parâmetros farmacopéicos (MARQUES-MARINHO et al., 2009; CASTRO et al., 2005; SANTOS et al., 2007).

Dissolução

Na avaliação da influência dos excipientes (mesocarpo de babaçu e celulose) na eficiência de dissolução de formulações de cápsulas foram construídos perfis de dissolução, empregando-se o dissolutor (Nova Ética 299-8) com o uso de sinkers para evitar a flutuação das cápsulas.

As cápsulas foram submetidas ao teste de dissolução em conformidade com o método

descrito na Farmacopéia Brasileira (2011). A metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira trata de comprimidos revestidos, por isso fez-se necessária uma adaptação no método onde foi utilizada apenas a etapa básica, pois os produtos analisados não tinham revestimento.

A fim de traçar o perfil de dissolução das cápsulas, foram retiradas alíquotas de 10 mL nos tempos pré-determinados do meio de dissolução de cada cuba. As alíquotas retiradas foram filtradas e diluídas em meios de dissolução descritos na farmacopéia nas proporções necessárias para a obtenção de concentração adequada para a leitura espectrofotométrica. Os volumes das alíquotas foram repostos com o meio de dissolução e as absorbâncias das soluções foram medidas utilizando-se para o ajuste do zero uma solução preparada a partir do invólucro vazio das cápsulas no meio de dissolução, a fim de minimizar a interferência da coloração das mesmas - Quadro 3.

Quadro 3 - Parâmetros utilizados no teste de dissolução de cápsulas de diclofenaco e paracetamol.

Parâmetros \ Fármaco	Diclofenaco	Paracetamol
Sistema de agitação	Aparato 1	Aparato 1
Velocidade de agitação	75 rpm	50 rpm
Meio de dissolução	Tampão fosfato pH 7,0	Tampão fosfato pH 5,8
Volume do meio	900 mL	900 mL
Deteção (Espectrofotometria)	UV 276 nm	UV 243 nm
Tempo de amostragem (min)	15, 30, 45 e 60 minutos	5, 10, 20, 30 e 45 min
Volume da alíquota	10 mL	10 mL
Temperatura do sistema	37 ± 0,5°	37 ± 0,5°

As porcentagens de fármaco dissolvidas foram determinadas com o auxílio de uma curva de calibração do princípio ativo no meio de dissolução descrito na farmacopéia, cuja metodologia também foi baseada em uma espectrofotometria na região do UV com: $\lambda = 276$ nm (diclofenaco), 243 nm (paracetamol), utilizando o mesmo equipamento. A curva de calibração foi também linearizada através de cálculos de regressão linear.

5.2.5 Eficiência de Dissolução (ED%)

A partir dos perfis de dissolução obtidos, os valores de eficiência de dissolução (%ED) foram calculados através da razão entre a área sob a curva entre os tempos zero e tempo de dissolução recomendado pela farmacopéia e a área total do gráfico (superfície), representada

pela área do retângulo (ASC Total) definido pela ordenada (100% de dissolução) e abscissa (tempo igual a sessenta minutos), expressa em porcentagem (KHAN, 1975; SERRA, 1998, FERRAZ et al., 1998; STORPIRTIS et al., 2004; KANO, 2003):

5.3 Resultados e Discussão

A complexa relação entre os parâmetros da formulação (ex: tipo e quantidade de excipientes, tamanho das cápsulas, etc) e as medidas de desempenho (ex: uniformidade de conteúdo e taxa de dissolução) determina a necessidade da avaliação laboratorial da formulação. Caso os testes laboratoriais realizados não sejam satisfatórios, a formulação deve ser reformulada.

Os resultados da determinação de peso médio das formulações avaliadas estão descritos no Quadro 4, abaixo:

Quadro 4 - Determinação do peso médio das formulações produzidas com os excipientes: pó do mesocarpo de babaçu (*Orbignya sp.*) e a celulose microcristalina. Teresina PI.

Excipientes Princípio Ativo	Peso Médio (mg) ± DP	
	Babaçu	Celulose
Diclofenaco 50 mg	288,36 ± 0,007	297,57 ± 0,009
Paracetamol 500 mg	623,26 ± 0,0208	618,48 ± 0,0237

LEGENDA: DP = Desvio Padrão.

O controle de peso médio deve seguir as especificações da Farmacopéia Brasileira (2011). Conforme tal literatura (Quadro 2), as cápsulas estão dentro do limite de variação especificado. A habilidade para medir com acurácia os volumes precisos de um pó ou granulado e a habilidade de transferir tais sólidos para os invólucros das cápsulas são fatores determinantes na variação de peso e para o grau de uniformidade de conteúdo (GUO et al., 2002). Isto é, o peso médio é uma forma de avaliar a técnica de encapsulação do manipulador, podendo ser um indicador de correção ou aprimoramento, quando os resultados demonstrarem variação considerável.

Quadro 5 - Determinação do tempo de desintegração das formulações produzidas com os excipientes: pó do mesocarpo de babaçu (*Orbignya sp.*) e a celulose microcristalina. Teresina PI.

Princípio Ativo \ Excipientes	Desintegração	
	Babaçu	Celulose
Diclofenaco 50 mg	1 min e 27 seg	1 min e 30 seg
Paracetamol 500 mg	3 min	3 min e 13 seg

No teste de desintegração todas as amostras atenderam às especificações estabelecidas pela Farmacopéia Brasileira, ou seja, as cápsulas estavam completamente desintegradas antes de 45 minutos. Observou-se um tempo de desintegração semelhante entre os lotes das cápsulas das formulações com babaçu e celulose.

A avaliação desse teste é muito importante, pois ao considerar que a absorção ocorre somente após a solubilização do fármaco, o processo de desintegração da forma farmacêutica sólida é etapa importante para a biodisponibilidade dessas formas de dosagem (SERRA & STORPIRT, 2007).

As características biofarmacotécnicas de formas farmacêuticas sólidas são principalmente delineadas pelo ensaio de dissolução *in vitro*, uma vez que esse processo é geralmente a etapa limitante para a absorção de fármacos. O ensaio de dissolução foi empregado em condições pré-definidas (QUADRO 2) conforme a Farmacopéia Brasileira (2011).

Para fazer a leitura das coletas seriadas foi necessária a construção de uma curva de calibração para cada fármaco. A análise estatística dos dados por regressão linear indica a relação de linearidade entre as absorbâncias e as concentrações dos fármacos conforme dispostos no Quadro 6.

Quadro 6 - Equações da reta e coeficientes de correlação linear obtidos na curva de calibração dos princípios ativos: diclofenaco e paracetamol. Teresina - PI.

Princípio ativo	Equação da reta: $y = bx + a$	Coefficiente de correlação linear (R)
Diclofenaco	$0,028x + 0,0831$	0,998
Paracetamol	$0,0729x - 0,0157$	0,999

Os valores médios com os respectivos desvios-padrão para cada um das formulações avaliadas encontram-se no Quadro 7.

A avaliação da cinética permite conclusões a respeito do processo de dissolução de determinada formulação, uma vez que possibilita conhecer a velocidade do processo, a quantidade máxima dissolvida e os pontos nos quais podem ocorrer mudanças significativas da dissolução (MARCOLONGO, 2003; ABDON, 1989). Os valores de dissolução obtidos são importantes para prever a ação da celulose e do mesocarpo de babaçu como excipientes na dissolução de fármacos comparando a eficiência de um frente ao outro.

Quadro 7 - Porcentagem média e desvio padrão de diclofenaco e paracetamol obtidas no teste de dissolução. Teresina - PI.

Formulação Tempo	Diclofenaco		Paracetamol	
	Babaçu	Celulose	Babaçu	Celulose
5	-	-	34,21 ± 2,16	29,63 ± 2,84
10	-	-	56,73 ± 2,64	50,39 ± 3,09
15	94,81 ± 1,49	92,96 ± 2,13	69,52 ± 2,94	65,82 ± 2,94
30	96,90 ± 1,89	93,58 ± 2,72	80,87 ± 2,82	78,99 ± 2,27
45	96,90 ± 2,40	93,09 ± 3,22	90,82 ± 1,56	89,86 ± 1,77
60	96,65 ± 1,66	90,50 ± 1,85	-	-

Os perfis de dissolução dos produtos foram obtidos através de coletas seriadas em intervalos de tempo pré-definidos de acordo com quadro acima e estão ilustrados nas Figuras 2 e 3.

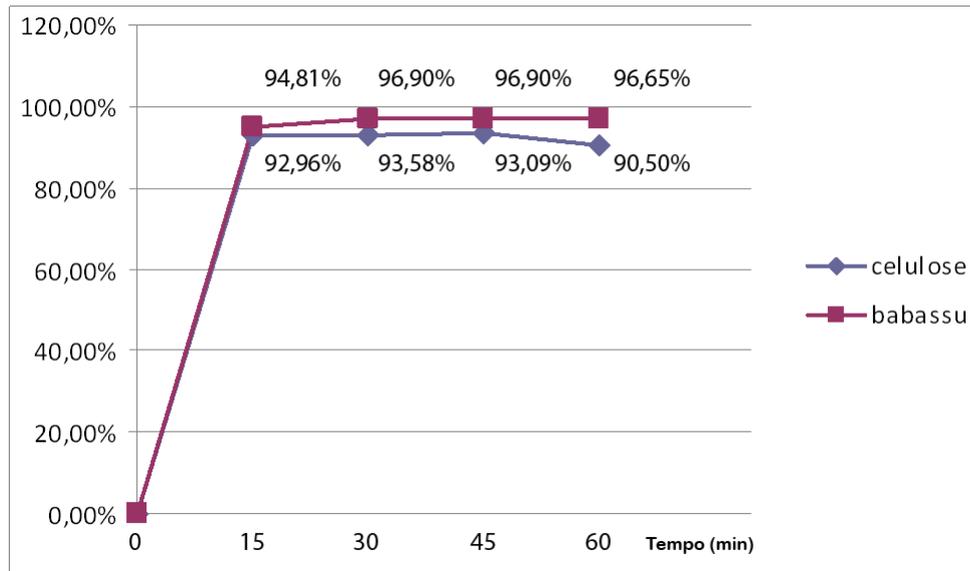


Figura 2. Comparação entre as porcentagens de diclofenaco dissolvido (%) em função do tempo a partir das cápsulas manipuladas com babaçu e celulose microcristalina como excipiente. Teresina – PI.

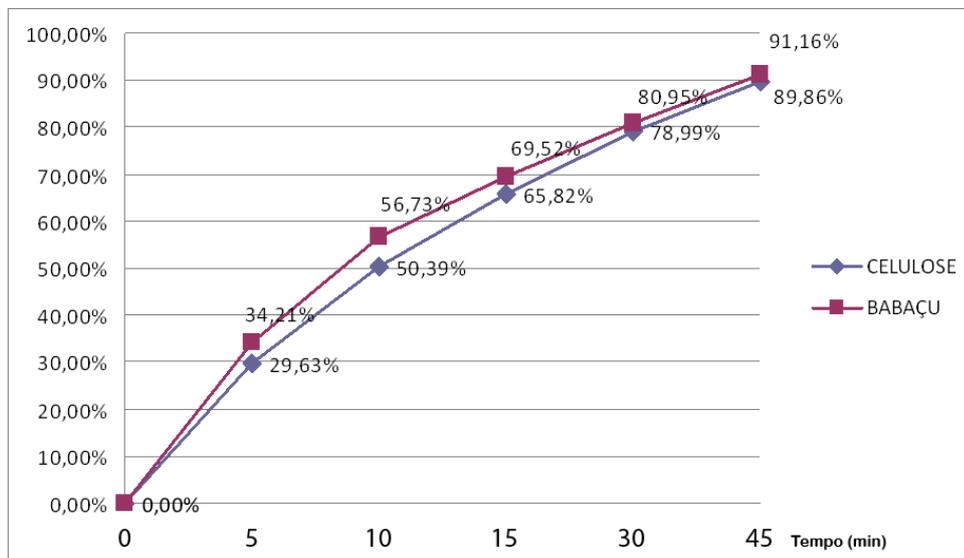


Figura 3. Comparação entre as porcentagens de paracetamol dissolvido (%) em função do tempo a partir das cápsulas manipuladas com babaçu e celulose microcristalina como excipiente. Teresina – PI

As cápsulas contendo mesocarpo de babaçu apresentaram uma menor variação das porcentagens dissolvidas ao longo do tempo, quando comparadas com as formulações com celulose, caracterizadas pelos menores valores nos desvios padrão. A rigorosa dosagem na

etapa do enchimento das cápsulas e os menores valores de tempo de desintegração justificam tais resultados (Quadros 4 e 5).

Conforme figura 1 verifica-se que nos dois lotes produzidos, o diclofenaco praticamente atingiu a sua dissolução máxima aos 15 minutos. Tal rapidez na dissolução não é observada com o paracetamol. Obteve-se um percentual de paracetamol superior a 80% em 30 e 45 min com o emprego de babaçu e celulose, respectivamente. Conforme classificação biofarmaceutica o diclofenaco pertence a classe III (Alta solubilidade e baixa permeabilidade) e o paracetamol a classe IV (baixa solubilidade e baixa permeabilidade). Os princípios ativos são empregados apenas como um marcador, no intuito de verificar e comparar a ação dos excipientes. O perfil de dissolução realizado não tem como objetivo avaliar a dissolução do fármaco e paracetamol e sim o comportamento dos excipientes em questão ao produto acabado (cápsulas).

O comportamento da dissolução das formulações com diclofenaco e paracetamol indicam que o pó do mesocarpo de babaçu, comportou-se de forma semelhante celulose microcristalina, como excipiente.

A ED% pode ser definida como área sob a curva de dissolução em um tempo específico e é expressa como percentual da área do retângulo descrito por 100% de dissolução nesse tempo. Esse parâmetro está relacionado com a quantidade real de fármaco dissolvida no meio e, desta forma, pode-se ter um melhor prognóstico dos resultados *in vivo*. Alguns pesquisadores têm defendido a utilização deste recurso matemático para comparar formulações farmacêuticas, uma vez que a biodisponibilidade é estimada por integração da área sob a curva de concentrações plasmáticas e os resultados de dissolução *in vitro* são expressos através da área sob a curva de concentrações dissolvidas do fármaco.

Os resultados de eficiência de dissolução estão apresentados no Quadro 8. Apesar dos valores próximos, encontrados após o tempo de dissolução máximo especificado pela farmacopéia (Figura 2 e Figura 3), a comparação estatística entre as médias de ED% para as formulações através do teste t (intervalo de confiança de 95%) indicou que existe diferenças estatisticamente significativa.

Quadro 8 - Comparação entre os valores de eficiência de dissolução (%ED) das formulações avaliadas. Teresina PI.

Formulação	Eficiência de dissolução (%)		Resultado	Valor de p
	Babaçu	Celulose		
Diclofenaco 50 mg	83,92 ± 1,17	82,05 ± 0,75	Estatisticamente diferentes	0,0206
Paracetamol 500 mg	66,56 ± 3,41	63,23 ± 4,49	Estatisticamente diferentes	0,0055

Índice de significância obtida pelo teste t, com $\alpha = 0,05$. Caso $p < 0,05$ há diferença significativa.

5.4 Conclusão

Em comparação com o excipiente padrão selecionado, celulose microcristalina, o pó do mesocarpo de babaçu apresentou resultados positivos quanto aos testes de controle de qualidade como peso médio e desintegração. Os resultados da eficiência de dissolução após serem submetidos ao teste t comprovaram que existe diferença estatística entre os perfis de dissolução das cápsulas contendo como excipiente o pó de mesocarpo de babaçu e as cápsulas contendo celulose. Dessa forma, observou-se que o mesocarpo de babaçu foi ligeiramente mais eficaz que a celulose no processo de dissolução *in vitro* de diclofenaco e paracetamol. Tais dados reforçam o potencial que o mesocarpo de babaçu apresenta na obtenção de excipiente farmacêutico.

5.5 Referências

ABDOU, H.M. **Dissolution, bioavailability & bioequivalence**. Easton: Mack Publ., p. 544, 1989.

ALLEN Jr., L.V. **The Art, science and technology of pharmaceutical compounding**. 2. ed. Washington, D.C.: American Pharmaceutical Association, p. 493, 2002.

ADEBAYO, S.A.; BROWN-MYRIE, E; ITIOLA, O.A. Comparative Disintegrant Activities Of Breadfruit Starch And Official Corn Starch. **Powder Technology**. v. 181, p. 98-103, 2008.

CASAS, M.; FERRERO, C.; JIMÉNEZ-CASTELLANOS, M.R. Graft tapioca starch copolymers as novel excipients for controlled-release matrix tablets. **Carbohydr. Polymers**. v.80, p. 71-77, 2010.

CASTRO, W.V.; OLIVEIRA, M. A.; NUNAN, E. A.; CAMPOS, L. M. M. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos gastroresistentes de diclofenaco sódico 50mg comercializados no Brasil. **Rev. Bras. Farm.**, v. 86, n. 1, p. 45-50, 2005.

CRUZ, E.T.L. **Caracterização do Mesocarpo de Babaçu (*Orbignya* sp): Termoanálise (TG/DTA) e Avaliação do conteúdo de Amido**. Monografia do curso de Farmácia. Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2011.

DEMERLIS, C.; GOLDRING, J.; VELAGALETI, R.; BROCK, W.; OSTERBERG, R. Regulatory Update: The IPEC Novel Excipient Safety Evaluation Procedure. **Pharmaceutical Technology**. v. 33, n. 11, p. 72-82, 2009.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5.ed. São Paulo: Atheneu, 2011.

FERRAZ, H.G.; CONSIGLIERI, V.O.; STORPIRTIS, S. Avaliação da cinética de dissolução de ampicilina em comprimidos comercializados no Brasil. **Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo**, São Paulo, v.34, n.2, p.93-99, 1998.

FERREIRA, E. C.; MATIAS, J. E. F.; CAMPOS, A. C. L.; TAMBARA, F. R.; ROCHA, L. C. A.; TIMI, J. R. R.; SAKAMOTO, D. G.; TOLAZZI, A. R. D.; SOARES, M. P. F. Análise da cicatrização da bexiga com o uso do extrato aquoso da *Orbignya phalerata* (babaçu). Estudo controlado em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**. v. 23, n.3, p. 33-39, 2006.

GUO, M.; KAIRA, G.; Wilson, W.; PENG, Y.; AUGSBURGER, L.L. A Prototype. Intelilligent Hybrid System for Hard Gelatin Capsule Formulation Development. **Pharmaceutical Technology**, p.44-60, 2002.

HUANG, L.F.; TONG, W.Q. Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates. **Advanced drug delivery reviews**. v. 56, p. 321-334, 2004.

JACKSON, K.; YOUNG, D.; PANT, S. Drug-excipient interaction and their affect on absorption. **Research Focus**, v. 3, p. 336-345, 2000.

KANO, E.K. **Avaliação biofarmacêutica de formulações contendo cefadroxil: estudos in vitro e in vivo (Bioequivalência)**. São Paulo, p. 233, 2003. [Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo].

KHAN, K.A. The concept of dissolution efficiency. **J. Pharm. Pharmacol.**, London, v. 28, p 48-49, 1975.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica**. p. 117, 2003. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

MARQUES-MARINHO, F.D.; VIANNA-SOARES, C. D.; CARMO, V. A. S.; CAMPOS, L. M. M. Avaliação da qualidade de pantoprazol cápsula manipuladas gastro-resistentes. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 28, n. 6, p. 899-906, 2009.

MELO, L.P. **Análises físico-químicas do pão enriquecido com mesocarpo de babaçu**. In: 2º Congresso de Pesquisa e Inovação da Rede Norte Nordeste de Educação Tecnológica, João Pessoa, 2007.

PAUMGARTTEN, F.J. **Papel das farmácias magistrais deve ser complementar**. Boletim Informativo Anvisa, Brasília, DF, jun. p. 4-5, 2005. Entrevista. Disponível em < http://www.anvisa.gov.br/DIVULGA/public/boletim/56_05.pdf >.

PODCZECK, F.; JONES, B.E. **Pharmaceutical capsules**. London: Pharmaceutical Press, p. 272, 2004.

PRISTA, L.V.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R.M.R. **Técnica farmacêutica e farmácia Galénica**. 4.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.1, p.591-799, 1995.

ROSA, I.G. Estudo químico, qualitativo e quantitativo, do resíduo amiláceo do coco babaçu. **Revista de Química Industrial**, v. 1, n. 71, p. 56-62, 1986.

ROSENTHAL, F.R.T. O amido do coco de babaçu, algumas propriedades dos grânulos e das pastas. **Revista Brasileira de Tecnologia**, vol. 6, p. 29-33, 1975.

SANTOS, L.; GUTERRES, S.S.; BERGOLD, A.M. Preparação e avaliação de cápsulas gastro-resistentes de diclofenaco de sódio. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n.3, p. 355-361, 2007.

SERRA, C.H.R. **Avaliação biofarmacotécnica de comprimidos contendo cefalexina**: cinética de dissolução e bioequivalência. São Paulo, 1998. 206p. [Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo].

SERRA, C.H.R.; STORPIRT, S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%). **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 1, jan/mar., 2007.

SHARGEL, I.; WU-PONG, S.; YU, A.B.C. **Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics**. 5th ed. The United States: McGraw-Hill Medical, 2005.

STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F.S.; VILANOVA, C.M. Equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Infarma**, Brasília, v.16, n.9-10, p.51-56, 2004.

UNGELL, A.L.; ABRAHAMSSON, B. Biopharmaceutical support in candidate drug selection. In: GIBSON, M. **Pharmaceutical preformulation and formulation**: a practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form. 4ed. New York: CRC Press, p. 97-153, 2001.

UNITED STATES PHARMACOPEIA: 28 ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2005.

VILA JATO, J.L. **Tecnologia farmacêutica: formas farmacêuticas**. Madrid. Editorial Síntesis, v. 1-2, 2001.

6.0 Considerações finais

Na caracterização reológica, térmica e estrutural do babaçu verificou-se que as amostras analisadas apresentaram propriedades reológicas favoráveis à utilização do mesocarpo de babaçu como excipiente farmacêutico por apresentarem resultados indicativos de propriedade diluente adequada, bem como características térmicas semelhantes em comparação com excipiente padrão, celulose microcristalina.

Diferente de outras fontes botânicas de amido e da celulose microcristalina, o mesocarpo de babaçu apresentou estrutura tipicamente amorfa.

A partir dos lotes de cápsulas produzidos observou-se também resultados positivos nos testes de controle de qualidade como peso médio e desintegração e dissolução. Apesar dos valores próximos encontrados após o tempo de dissolução máximo especificado pela farmacopéia, a comparação estatística entre as médias de ED% para as formulações através do teste t (intervalo de confiança de 95%) indicou que existem diferenças significativas. Isto é, as formulações com mesocarpo de babaçu apresentaram um perfil de liberação estatisticamente superior.

O grande consumo na alimentação humana associado aos resultados obtidos sugere perspectivas promissoras em relação a viabilidade do pó do mesocarpo de babaçu como excipiente farmacêutico para produção de cápsulas de uso oral.

7.0 Perspectivas

- Realização de estudos de pré-fomulação entre fármacos e o mesocarpo de babaçu para avaliar interações do tipo fármaco - excipiente;
- Estudo de estabilidade das formas farmacêuticas obtidas;
- Estudo de formas farmacêuticas sólida com fármacos de diferentes classes biofarmaceuticas;

Apêndices



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
NÚCLEO DE INOVAÇÃO E TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA
Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Setor de Convivência L09 e L10
Bairro Ininga CEP: 64049-550 - Teresina-PI Fone/Fax (86)3237-1638

DECLARAÇÃO

Requerente(s):

1. Lívio César Cunha Nunes. CPF:453.364.823-15. Vínculo: Professor Doutor.
2. Ilka de Carvalho Barros. CPF:009.683.133-29. Vínculo: Mestranda.

Título do Projeto: Excipiente para cápsulas e comprimidos.

Data de Entrada no NINTEC: 24/10/2010

O Núcleo de Inovação e Transferência de Tecnologia – NINTEC -, órgão à Universidade Federal do Piauí, através deste instrumento, declara para as finalidades de direito, a pedido do interessado, que se encontra em nosso poder solicitação para depósito de pedido de PATENTE de autoria do(a) Requerente supra nominado(a) e seu respectivo título, também cima descrito, o(a) qual está em fase de análise dos requisitos necessários à sua formalização junto ao INPI – Instituto Nacional de Propriedade Industrial.

Informamos ainda que para a consecução da postulação pretendida, o objeto deste pleito deve necessariamente atender às seguintes fases:

- a) pré-análise à patenteabilidade da criação;
- b) busca de anterioridade para verificação do estado da técnica;
- c) envio do resultado da busca de anterioridade, juntamente com cópias de pedido já requerido no Brasil e em outros países, bem como orientações para a redação do pedido de patente (AN 127/1997 – INPI);
- d) abertura de processo no Protocolo Geral para pagamento de taxa para fins de depósito do pedido;
- e) apreciação e assinatura da Reitoria da UFPI.
- f) encaminhamento da documentação ao INPI para depósito.

Salientamos ainda que, para cada fase acima descrita, é necessário tempo hábil para as respostas, a fim de cumprir com fidelidade e segurança a pretensão perquerida.

Por ser verdade, firmo a presente.

Teresina (PI), 05 de outubro de 2011.

Profª. Drª Maria Rita de Moraes Chaves Santos
Coordenadora do Núcleo de Inovação e Transferência de Tecnologia da UFPI

Apêndices



International Symposium on Pharmaceutical Sciences
Brazil - Natal-RN
19th-21st Feb 2011

Post-Graduate Program on Pharmaceutical Sciences - UFRN

“Challenge and opportunities for new diagnosis methods and pharmaceutical products”

UFRN **PPgCF**
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacéuticas



Certificate

We certify that

Mayara Ladeira Coelho

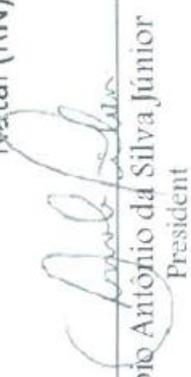
Presented the poster entitled:

THERMAL CHARACTERIZATION OF BABASSU (Orbignya phalerata Mart)
MESOCARP POWDER COMPARED WITH THE RAW MATERIAL
MICROCRYSTALLINE CELLULOSE

Barros, I. C.; Silva, A. P. S.; Coelho, M. L.; Pollicarpo, P. R.; Freitas, R. M.; Nunes, L. C. C.

During a Poster Session of the II International Symposium of
Pharmaceutical Sciences, held on November 3-5, 2011, in the Imirá
Plaza Hotel, Brazil.

Natal (RN), November 5, 2011



Arnóbio Antônio da Silva Júnior
President



Maria das Graças Almeida
Executive Committee