

# Produção e avaliação de comprimidos contendo elevado teor de extratos secos de *Maytenus ilicifolia*

## Production and evaluation of tablets containing high amount of *Maytenus ilicifolia* dried extract

DOI 10.32712/2446-4775.2020.881

Soares, Luiz Alberto Lira<sup>1\*</sup>; Ferreira, Magda Rhyanne Assunção<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pernambuco-UFPE, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Laboratório de Farmacognosia. Rua Professor Artur de Sá, s/n, Cidade Universitária, CEP 50740-521, Recife-PE, Brasil.

\*Correspondência: [lals.ufpe@gmail.com](mailto:lals.ufpe@gmail.com).

### Resumo

O objetivo deste trabalho foi avaliar a influência dos excipientes sobre as propriedades de comprimidos contendo altas doses de grânulos do produto seco por aspersão das folhas de *Maytenus ilicifolia*. Para tanto, excipientes de diferentes categorias foram estudados, entre os quais: materiais de enchimento/aglutinante (celulose microcristalina; celulose microcristalina e  $\alpha$ -lactose mono-hidratada co-processadas;  $\alpha$ -lactose monohidratada co-processada com polivinilpirrolidona e com polivinilpirrolidona reticulada e fosfato de cálcio); e, superdesintegrantes (glicolato de amido sódio, carboximetilcelulose sódica ou polivinilpirrolidona); e, lubrificantes/deslizantes (dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio). A resistência ao esmagamento e os tempos de desintegração dos comprimidos foram avaliados preliminarmente, e os resultados mostraram que a formulação contendo celulose microcristalina e glicolato de celulose sódica produziu comprimidos com resistência ao esmagamento e o tempo de desintegração, adequados. Os comprimidos finais, preparados com excipientes selecionados, apresentaram força de esmagamento de  $88,0 \pm 5,2$  N, ausência de friabilidade ou variação de peso, tempo máximo de desintegração de 13,2 minutos e dissolução total em até 25 minutos. O teor de taninos totais, avaliado pelo ensaio espectrofotométrico, mostrou que os constituintes químicos foram estáveis durante as transformações tecnológicas das soluções extrativas.

**Palavras-chave:** *Maytenus ilicifolia*. Espinheira-santa. Extrato seco. Comprimidos. Formulação. Fitoterápicos.

### Abstract

The aim of this work was the evaluation of influence from excipients on the properties of tablets containing high-dose of granules from spray-dried product of *Maytenus ilicifolia* leaves. Thus several excipients were studied such as filler/binder (microcrystalline cellulose; microcrystalline cellulose co-processed with  $\alpha$ -lactose monohydrated;  $\alpha$ -lactose monohydrated co-processed with polyvinylpyrrolidone and cross-linked polyvinylpyrrolidone; or, calcium phosphate); superdisintegrants (sodium starch glycolate, sodium cellulose

glycolate or cross-linked polyvinylpyrrolidone); and, lubricants/glidants (colloidal silicon dioxide and magnesium stearate). The crushing strength and disintegration times of tablets were preliminarily evaluated, and the results showed that formulation containing microcrystalline cellulose and sodium cellulose glycolate produced tablets with appropriate crushing strength and disintegration time. The final tablets prepared by the selected excipients, showed crushing strength of  $88.0 \pm 5.2$  N, absence of friability or weight variation, maximum disintegration time of 13.2 minutes and total dissolution at 25 minutes. The total tannin content evaluated by spectrophotometric assay, showed that the chemical constituents were stable during the technological transformations of the extractive solutions.

**Keywords:** *Maytenus ilicifolia*. Espinheira-santa. Dried extract. Tablets. Formulation. Phytopharmaceutical.

---

## Introdução

*Maytenus ilicifolia* Martius ex. Reissek (Celastraceae) é uma das espécies vegetais de uso mais difundido na medicina tradicional brasileira, onde é amplamente conhecida como Espinheira-Santa [1]. As propriedades farmacológicas do vegetal têm sido amplamente exploradas, e a atividade antiúlcera de soluções aquosas das folhas do vegetal já é conhecida [2-5].

A fim de garantir a reprodutibilidade da qualidade, eficácia e segurança, a padronização é uma etapa essencial no desenvolvimento e produção de fitoterápicos. A qualidade das matérias-primas desempenha um papel importante nesse processo. Considerando esse aspecto, os extratos vegetais podem ser tipificados de acordo com o conhecimento do seu conteúdo químico em: “Padronizados” em que o(s) composto(s) é(são) conhecido(s) (marcador clínico); “Quantificados” em que o(s) constituinte(s) terapêutico(s) é(são) desconhecido(s) e a eficácia é atribuída a uma faixa de concentração de substâncias farmacologicamente relevantes; e, “Outros” em que a eficácia é associada à reprodutibilidade do processo de fabricação e marcadores analíticos são usados no processo de controle. Os extratos vegetais totalmente caracterizados (padronizados/quantificados/outros), também descritos como extratos nativos, são amplamente utilizados como Ingrediente Farmacêutico Ativo no desenvolvimento de formas farmacêuticas [6].

Dessa forma, a preparação de produtos secos a partir de soluções extrativas como intermediários farmacêuticos tem recebido especial atenção para o desenvolvimento tecnológico de fitoterápicos [7-10]. Porém, embora apresentem propriedades tecnológicas interessantes (tais como: homogeneidade de constituintes químicos, forma de partícula esférica e distribuição granulométrica controlável); o emprego de produtos vegetais secos no desenvolvimento e na produção de formas farmacêuticas sólidas, tem se apresentado como uma tarefa complexa. Isto se deve a ausência de propriedades satisfatórias de reologia e de compressibilidade necessários ao processo de manufatura [11-13]. Tais dificuldades se acentuam, uma vez que em formulações contendo produtos vegetais secos, frequentemente, são necessárias proporções elevadas deste componente ativo [12,13]. Para contornar estes problemas, diversas alternativas são relatadas pela literatura, como: granulação (seca ou úmida com solventes não aquosos [14]), compressão direta [11,12,15] e utilização de diferentes adjuvantes de secagem [8,16]. Entretanto, a granulação por via seca de produtos vegetais secos, tem se destacado em virtude da higroscopicidade característica para este tipo de material [17-19].

O incremento das propriedades reológicas, mecânicas e físicas de sistemas particulados através da granulação, favorece a preparação de formulações com menor probabilidade de problemas de uniformidade de conteúdo, fluxo e/ou compressibilidade. Associado a isto, a maior densidade do material obtida durante

a operação de granulação, assegura maior dosagem por unidade. Entretanto, os comprimidos precisam atender especificações de códigos oficiais e, para isso, os excipientes farmacêuticos exercem papel crucial sobre o desempenho das formulações de comprimidos. Neste contexto, excipientes tais como desintegrantes, deslizantes/lubrificantes e materiais de enchimento/aglutinantes, desempenham função importante no que se refere a resistência ao esmagamento, a desintegração e a liberação dos ativos a partir dos comprimidos [12,15,18,20-22].

Diante do exposto, o propósito deste trabalho foi avaliar a influência de excipientes farmacêuticos (desintegrantes, deslizantes/lubrificantes e materiais de enchimento) sobre as propriedades de desempenho de comprimidos contendo elevado teor de produto seco por aspensão a partir do extrato aquoso das folhas de *Maytenus ilicifolia* (espinheira-santa).

## Materiais e Métodos

### Excipientes

Celulose microcristalina (Avicel® PH 101, FMC, Lehmann and Voss/Germany); celulose microcristalina co-processada com  $\alpha$ -lactose monohidratada (Cellactose®, Meggle/Germany); dióxido de silício coloidal (Aerosil® 200, Degussa/Germany); estearato de magnésio (Bärlocher/Germany); fosfato de cálcio (Tritab®, Rhône-Poulenc/France); glicolato de amido sódico (Explotab®, Edward Mendell, Gustav Parmentier/Germany); glicolato de celulose sódica (Ac-Di-Sol®, FMC, Lehmann and Voss/Germany);  $\alpha$ -lactose monohidratada co-processada com polivinilpirrolidona solúvel e com polivinilpirrolidona reticulada (Ludipress®, BASF/Germany); polivinilpirrolidona reticulada (Kollidon® CL, BASF/Germany). Os excipientes usados foram doados.

### Produto Seco por Aspensão (PSA)

As partes aéreas de *Maytenus ilicifolia* Reissek (Celastraceae) foram extraídas por infusão com água destilada (1:10, p/v). Adicionou-se dióxido de silício coloidal à micela na proporção 2:8 de excipiente para resíduo seco [23]. A dispersão foi seca por Spray-drier Production Minor® (GEA, Dinamarca), com um disco rotativo. As condições operacionais foram 9500 rpm do disco de rotação, 149°C de temperatura de entrada, 99°C de temperatura de saída e razão de alimentação de 140 mL/min.

### Obtenção dos Briquetes e Granulação

O PSA de *Maytenus ilicifolia* (486,0 g) foi misturado em um misturador Turbula (Modelo T2C, Willy Bachofen, Basel, Suíça) por 5 minutos, com 7,0 g de Aerosil® 200 e 7,0 g de estearato de magnésio. Foram produzidos briquetes de 0,8 g a uma força de compressão de  $22,0 \pm 1,0$  kN, utilizando ferramentas de face plana de 17 mm de diâmetro em uma máquina de punção único EK-0 (Korsch, Berlim, Alemanha). O punção superior foi instrumentado com quatro fitas de alongamento (Modelo 3/120 LY-11; Hottinger Baldwin, Darmstadt, Alemanha) para medir a força de compressão. Uma ponte de frequência portadora Hottinger Baldwin foi usada como amplificador (Modelo K52 com conversor A/D KWD 523D; Hottinger Baldwin, Darmstadt, Alemanha). Os dados de compactação foram adquiridos e processados usando o software Messefix® V. 2.3 (Dr. R. Herzog, Tübingen, Alemanha).

Os briquetes foram triturados em um granulador seco (Erweka TG IIS acoplado a um motor multiuso Erweka AR 400; Erweka, Heusenstamm, Alemanha) para obter grânulos com tamanho de partícula <2,00 mm. O material resultante foi submetido a passagem forçada através de um granulador oscilante (Erweka FGS acoplado a um motor multiuso Erweka AR 400; Erweka, Heusenstamm, Alemanha) usando um tamis de 1,0 mm. O granulado do PSA (GPSA) foi constituído da faixa granulométrica entre 250 e 1000 µm e empregada para preparação dos comprimidos.

### **Avaliação Preliminar dos Excipientes**

#### **Avaliação dos desintegrantes**

Os comprimidos foram preparados a partir de formulações com e sem desintegrantes. As proporções de GPSA (71,23%, p/p) e Aerosil® 200 (1,20%, p/p) foram mantidas constantes. A quantidade de desintegrante (Kollidon-CL, Explotab ou Ac-Di-Sol) foi de 5,00% e a celulose microcristalina foi adicionada em concentração suficiente para 100%. Granulado, material de enchimento/aglutinante e desintegrante foram misturados por 10 min em misturador Turbula. E, em seguida, o dióxido de silício coloidal foi adicionado ao complexo através de tamis de 315 µm, e a mistura final foi realizada por 5 min. Cerca de 250,0 mg de cada formulação foram exatamente pesados e compactados sob forças de compactação entre 5,0 e 15,0 ± 0,5 kN, em máquina de compressão alternativa (mod EK 0, Korsch, Berlim, Alemanha) munida de ferramentas planas com diâmetro de 10 mm.

#### **Avaliação dos materiais de enchimento/aglutinante**

Os comprimidos foram preparados a partir de formulações utilizando Avicel PH 101, Cellactose 80, TRITAB ou Ludipress como material de enchimento/aglutinante e, com ou sem Ac-Di-Sol (5,00%, p/p) como desintegrante. As proporções de GPSA (71,23%, p/p) e Aerosil® 200 (1,20%, p/p) foram mantidas constantes. A quantidade de material de enchimento/aglutinante foi adicionada em concentração suficiente para 100%. De cada formulação, comprimidos de 250,0 mg foram preparados sob forças de compactação de 6,0, 8,0, 10,0, 12,0 e 15,0 ± 0,5 kN em máquina de compressão alternativa (mod EK-0, Korsch, Berlim, Alemanha) munida de ferramentas planas com diâmetro de 10 mm e de alimentador.

#### **Avaliação da concentração de Ac-Di-Sol**

Comprimidos de 250,0 mg de formulações contendo GPSA (71,23% p/p), Aerosil® 200 (1,2% p/p), Ac-Di-Sol (3,00, 6,00 ou 9,00% p/p) e celulose microcristalina em concentração suficiente para 100%, foram preparados sob forças de compactação de 5,0 e 15,0 ± 0,5 kN em máquina de compressão alternativa (mod EK-0, Korsch, Berlim, Alemanha) munida de ferramentas planas com de diâmetro de 10 mm e de alimentador.

#### **Obtenção dos Comprimidos**

Foram preparados comprimidos de 550,00 mg contendo alta dose do extrato seco granulado (GPSA). As proporções dos ingredientes foram mantidas constantes. O GPSA (71,23%, equivalente a 391,76 mg do granulado por comprimido), Avicel PH 101 (22,57%, equivalente a 124,14 mg por comprimido) e Ac-Di-Sol (5,00%, equivalente a 27,50 mg por comprimido) foram misturados por 10 minutos em um misturador Turbula Mixer T2C (Willy Bachofen, Suíça); depois, o Aerosil® 200 (1,20%, equivalente a 6,60 mg por

comprimido) foi adicionado diretamente ao complexo através de um tamis de 315 µm. A mistura final foi realizada por 5 min.

O complexo final foi submetido a compressão máquina de compressão alternativa (mod EK 0, Korsch, Berlim, Alemanha), utilizando ferramentas biconvexas de 11 mm de diâmetro. A comprimidos foram obtidos sob forças de compressão entre 6,5 e 16,0 ± 0,5 kN.

### **Dureza**

A dureza de 10 comprimidos de cada lote foi determinada de acordo com a Farmacopeia Europeia [24] usando um durômetro de bancada (Model TBH30, Erweka, Germany).

### **Tempo de Desintegração**

O tempo de desintegração foi mensurado de acordo com Farmacopeia Europeia [24] utilizando um desintegrador (Model PTZ - 1, Pharmatest, Germany). Seis comprimidos de cada lote foram avaliados e água a 37°C foi utilizada como meio.

### **Peso**

O peso de cada comprimido foi determinado utilizando uma balança de precisão (n = 10).

### **Friabilidade**

A friabilidade dos comprimidos foi medida como a porcentagem de perda de peso de 20 comprimidos em um friabilômetro (Model PTF – 1; PharmaTest, Germany). Após 5 min de rotação a 25 rpm, o pó dos comprimidos foi removido e a porcentagem de perda de peso calculada [24].

### **Dissolução**

O teste de dissolução foi realizado de acordo com o aparelho tipo pá USP 24 (Modelo PTWS III; PharmaTest, Alemanha) a 37°C, a 100 rpm, usando água destilada como meio de dissolução (n = 6). As amostras foram coletadas automaticamente a cada 6 minutos e analisadas em 270 nm, utilizando um espectrofotômetro HP 8452A (Hewlett Packard, EUA), munido de bomba peristáltica HP 89092A (Hewlett Packard, EUA) e dispositivo para múltiplos cubetas. A porcentagem do PSA total dissolvido em diferentes intervalos de tempo foi calculada usando a equação de regressão gerada a partir da curva padrão.

### **Teor de Taninos Totais (TTT)**

Para a determinação do TTT foram empregadas como amostras: a) 15,0 mL de solução extrativa; b) 470,0 mg de PSA; c) 482,5 mg de GPSA; e, d) 677,5 mg da formulação tomados a partir de 10 comprimidos triturados. As amostras foram dissolvidas de forma independente em 100,0 mL de água destilada e as soluções resultantes foram mantidas sob proteção da luz (Soluções Estoque - SE). Para a determinação do teor de polifenóis totais (TPT), 2,0 mL de cada SE foram transferidos para béqueres de 50 mL e adicionados de 2,0 mL do reagente Folin-Denis (R1) e de 16,0 mL de solução de carbonato de sódio a 20% (R2). A absorvância foi determinada em 750 nm, 2 minutos após a adição do último reagente. Água destilada foi usada como solução de compensação (branco). A fração não-tanante (FNT) foi estabelecida a partir de

10,0 mL de SE após 1 h de agitação magnética com 150,0 mg de caseína e filtrada através de papel de filtro. Alíquotas de 2,0 mL do filtrado foram diluídas para 25,0 mL em água destilada, repetindo os passos reacionais descritos para o TPT. O resultado foi expresso como porcentagem de taninos totais (TTT) e calculado como catequina, usando a equação abaixo e representa a média das três determinações.

$$TPT = \frac{A_1 \cdot FD}{p \cdot A_{1cm}^{1\%}} \quad (1)$$

$$FNT = \frac{A_2 \cdot FD}{p \cdot A_{1cm}^{1\%}} \quad (2)$$

$$TTT = TPT - FNT \quad (3)$$

TPT = teor de polifenóis totais (g%); FNT = fração não-tanante (g%); TTT = teor de taninos totais (g%); A = absorvância (U.A); FD = fator de diluição; p = peso da amostra (g); A<sup>1%</sup> = absorção específica da catequina (764,27).

## Resultados e Discussão

### Avaliação do Desintegrante

A influência de cada um dos desintegrantes sobre as propriedades de comprimidos contendo o GPSA de *M. ilicifolia* foi avaliada empregando proporção fixa de 5% (m/m) e utilizando Avicel PH 101 como material de enchimento. A escolha deste material de enchimento fundamentou-se em sua capacidade de absorver água através de formação de capilares facilitando o contato com os desintegrantes [21], comportamento relatado previamente para estudos compressionais empregando produtos de secos vegetais [19, 25-27].

Os resultados observados para a dureza dos comprimidos contendo alto teor de produto seco de *M. ilicifolia* e representados na **TABELA 1**, demonstraram que tal resposta sofreu pequena influência da presença de desintegrantes em sua composição. Como a resistência dos comprimidos é dependente principalmente da força aplicada, em nível de força inferior houve redução na dureza, em cerca de 20%, independente do tipo de desintegrante presente na formulação. Entretanto, a baixa dureza observada para todas as formulações sugere que a força aplicada não foi suficiente para formação de pontes interparticulares. Certamente, este fato contribui para maior sensibilidade do comprimido a variações na fórmula. Por outro lado, quando a força de compressão foi elevada para 15 kN, a contribuição dos desintegrantes foi mais nítida. Embora o incremento na resistência dos comprimidos tenha sido similar para todas as formulações (cerca de 5 vezes), os comprimidos contendo Ac-Di-Sol foram os que apresentaram dureza mais semelhante às formulações livres de desintegrantes. Este comportamento pode estar relacionado à forma das partículas de Ac-Di-Sol, uma vez que sua forma fibrosa (típica para derivados de celulose), deve proporcionar melhor distribuição do adjuvante e menor interferência sobre o mecanismo de aglutinação do Avicel PH 101. O mesmo não ocorre com Explotab, que apresenta partículas geralmente esféricas, ou Kollidon-CL que é constituído por agregados de partículas muito finas. Os dois últimos desintegrantes devem apresentar uma espécie de descontinuidade na estrutura formada pelo Avicel PH 101, interferindo no mecanismo de aglutinação do material de enchimento/aglutinante e reduzindo a dureza dos comprimidos.

**TABELA 1:** Avaliação dos desintegrantes: dureza dos comprimidos.

	Força de Compressão		Proporção	Diminuição da Dureza (%)	
	5 kN	15 kN		5 kN	15 kN
Sem desintegrante	34,5 (1,64)	156,0 (9,07)	4,52	-	-
Kollidon-CL	25,8 (2,23)	123,5 (7,12)	4,78	25,12	20,83
Explotab	26,2 (1,94)	122,5 (8,40)	4,68	24,15	21,47
Ac-Di-Sol	27,0 (1,09)	150,2 (8,18)	5,56	21,74	3,74

Considerando o tempo de desintegração dos comprimidos, geralmente, a força de compressão exerce influência reduzida sobre o parâmetro [28,29]. Comportamentos desta natureza favorecem a preparação de comprimidos com propriedades desejáveis de baixo tempo de desintegração e com dureza elevada. Entretanto, os componentes da formulação e suas interações podem apresentar efeitos importantes sobre o tempo de desintegração dos comprimidos [22].

Para os comprimidos contendo o GPSA, observou-se que a elevação da força de compressão prolongou o tempo de desintegração independente do desintegrante empregado nas formulações. Porém, a força de compressão exerceu maior influência sobre a formulação isenta de desintegrantes, aumentou o tempo de desintegração dos comprimidos em quase 90%. Por outro lado, as formulações contendo desintegrantes foram menos sensíveis a influência da força de compressão, e o aumento do tempo de desintegração das formulações variou na faixa de 16 a 43% (TABELA 2).

**TABELA 2:** Avaliação dos desintegrantes. Influência da força de compressão (5 e 15 kN) sobre o tempo de desintegração dos comprimidos.

	Tempo de desintegração (min)		Aumento do tempo de Desintegração (%)	Eficiência (%)	
	5 kN	15 kN		5 kN	15 kN
Sem desintegrante	35,6	67,8	89,0	-	-
Kollidon-CL	16,6	19,2	15,8	53,84	71,72
Explotab	9,4	12,8	36,3	73,82	81,11
Ac-Di-Sol	6,7	9,6	43,2	81,29	85,82

De acordo com os dados apresentados na TABELA 2, todas as formulações contendo os desintegrantes apresentaram redução do tempo de desintegração dos comprimidos. Os comprimidos preparados a partir da formulação contendo Ac-Di-Sol como desintegrante apresentaram maior eficiência, ou seja, os menores tempos de desintegração (< 10 min).

Para avaliar a eficácia de cada formulação e a sua sensibilidade à força de compressão aplicada, a razão de redução do tempo de desintegração promovida por cada formulação em relação a formulação sem desintegrante foi usada como parâmetro para calcular a eficiência (%) de cada desintegrante.

De uma forma geral, a elevação da força aplicada incrementou a eficiência dos desintegrantes. Maior eficiência de desintegração foi observada para o Ac-Di-Sol, seguido por Explotab e Kollidon-CL. E, a ordem de

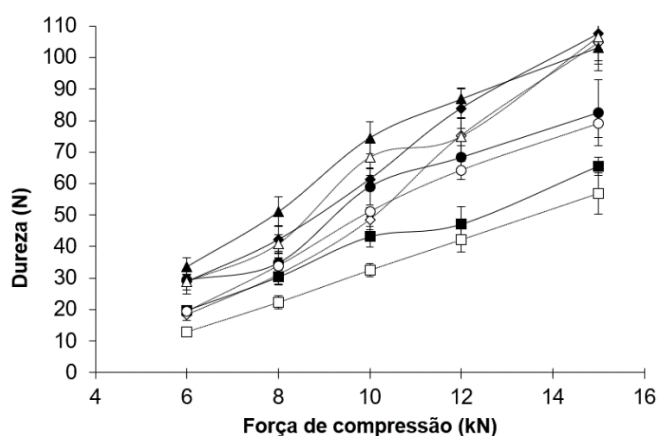
eficiência dos desintegrantes não foi modificada com a elevação da força aplicada. Diversos mecanismos estão relacionados à ação da força de compressão sobre a eficiência de desintegrantes. O mais simples deles seria decorrente da regulação da penetração de fluidos no compacto em virtude de maior ou menor porosidade. Portanto, comprimidos obtidos sob força de compressão mais baixa apresentam maior porosidade e, conseqüentemente, rápida penetração de fluidos. Porém, existem relatos na literatura de que comprimidos preparados com amido podem apresentar redução no tempo de desintegração com o aumento da força de compressão [22]. Neste último caso, a redução dos espaços vazios (porosidade) resultante do aumento da densificação promovida pela maior força de compressão, desempenha papel importante na potencialização da ação do desintegrante pela desagregação resultante do intumescimento do excipiente. Contudo, a aplicação de força de compressão muito elevada pode levar a grau de densificação tão intenso, que a entrada de fluidos no compacto seja dificultada comprometendo a desintegração do comprimido [30].

Em relação às formulações avaliadas neste estudo, a força de compressão exerceu papel importante sobre o tempo de desintegração dos comprimidos, com aumento do tempo de desintegração entre 15 e 43% para formulações contendo desintegrantes e de quase 90% para a formulação sem desintegrante. Por outro lado, foram os dados de eficiência de desintegração dos excipientes que chamaram a atenção. Embora a eficiência de todas as formulações tenha aumentado com o incremento da força de compressão, foi o Ac-Di-Sol quem apresentou melhor performance em todas as condições estudadas. Considerando que o derivado de celulose também apresentou menor impacto sobre a dureza dos comprimidos, o Ac-Di-Sol foi selecionado para a realização dos demais ensaios.

#### Avaliação do material de enchimento/aglutinante (MEA)

Os perfis de dureza para comprimidos contendo os diferentes materiais de enchimento estão representados na FIGURA 1.

**FIGURA 1:** Perfil de dureza dos comprimidos produzidos com diferentes materiais de enchimento/aglutinantes, com (0%) e sem Ac-Di-Sol (5%). Cellactose: Cellac+0% (◆), Cellac+5% (◇); Avicel PH 101: Avi+0% (▲), Avi+5% (△); Ludipress: Lud+0% (●), Lud+5% (○); Fosfato de Cálcio: Tri+0% (■) e Tri+5% (□).



Os resultados demonstraram que todas as formulações foram sensíveis a aplicação de força. Os comprimidos apresentaram maior dureza quando Avicel PH 101 ou Cellactose foi empregado como material de enchimento. Resistência intermediária foi detectada para comprimidos preparados com Ludipress, enquanto comprimidos preparados com Tritab foram os menos resistentes.



A adição de Ac-Di-Sol promoveu redução significativa no tempo de desintegração dos comprimidos a partir de todas as formulações. Ademais, a força de compressão não proporcionou aumento significativo no tempo de desintegração de comprimidos contendo Ac-Di-Sol. As formulações contendo Avicel PH 101 ou Tritab como MEA potencializaram a ação do desintegrante e originaram os lotes de comprimidos com menores tempos de desintegração. Porém, em relação a eficiência de desintegração, a formulação obtida com Tritab apresentou redução da eficácia do desintegrante com o aumento da força de compressão, com capacidade de redução de 81% no tempo de desintegração sob força de compressão de 6 kN, para cerca de 67% sob força de compressão de 15 kN. Em relação aos demais materiais de enchimento, foi possível observar que o desintegrante apresentou a mesma eficiência, com destaque para o Avicel PH 101 que apresentou capacidade de redução de no tempo de desintegração dos comprimidos em cerca de 85%, independente da força de compressão (TABELA 3).

**TABELA 3:** Tempo de desintegração dos comprimidos produzidos com diferentes materiais de enchimento/aglutinante (MEA) contendo ou não Ac-Di-Sol.

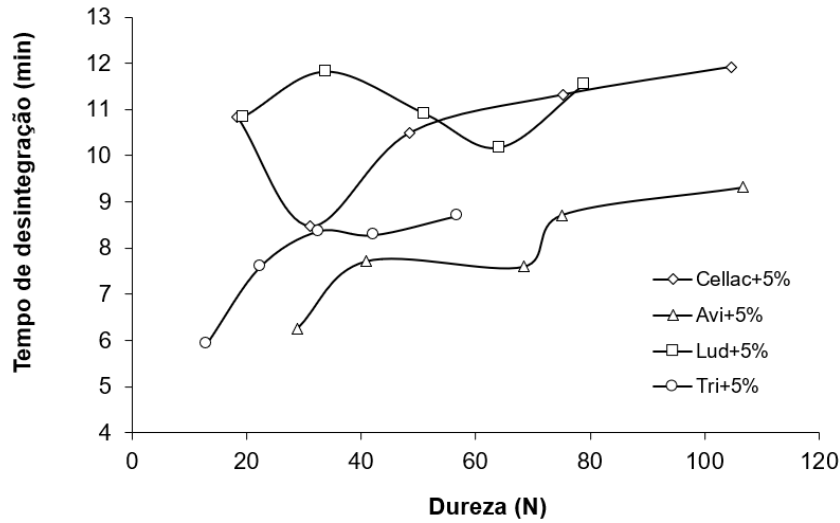
		Força de compressão (kN)				
MEA	Ac-Di-Sol (%)	6	8	10	12	15
Avicel PH 101	0	43,8	49,4	53,0	58,7	64,9
	5	6,3	7,7	7,6	8,7	9,3
	$\Delta$ TD (%)	85,7	84,4	85,7	85,2	85,6
Ludipress	0	37,0	38,2	36,1	37,2	46,6
	5	10,8	11,8	10,9	10,2	11,6
	$\Delta$ TD (%)	70,7	69,1	69,8	72,6	75,2
Tritab	0	31,5	29,4	28,1	28,8	26,0
	5	5,9	7,6	8,4	8,3	8,7
	$\Delta$ TD (%)	81,2	74,1	70,3	71,2	66,5
Cellactose	0	30,1	30,1	30,7	31,7	36,3
	5	10,8	8,5	10,5	11,3	11,9
	$\Delta$ TD (%)	64,0	71,8	65,8	64,3	67,1

$\Delta$  TD = redução percentual no tempo de desintegração.

De forma independente, cada uma das formulações contendo Ac-Di-Sol não apresentou correlação importante do tempo de desintegração dos comprimidos com a força de compressão ou com a dureza dos comprimidos. Nas condições estudadas, todas as formulações originaram comprimidos com tempos de desintegração inferiores ao recomendado pela literatura para comprimidos de desintegração imediata [24].

A análise simultânea da dureza e tempo de desintegração de todas as formulações contendo desintegrante (FIGURA 2), revelou que a formulação contendo Avicel PH 101 e Ac-Di-Sol originou comprimidos com melhores características de dureza e com menor tempo de desintegração.

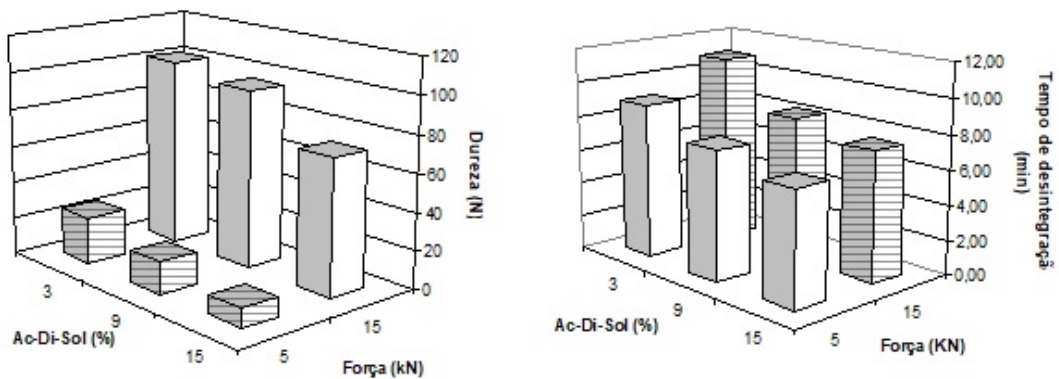
**FIGURA 2:** Relação entre dureza e tempo de desintegração de comprimidos produzidos com Ac-Di-Sol (5%) e diferentes materiais de enchimento: Cellactose (Cellac); Avicel PH101 (Avi); Ludipress (Lud); Fosfato de Cálcio (Tri).



### Avaliação da concentração de Ac-Di-Sol

O efeito da concentração de Ac-Di-Sol sobre a desintegração de comprimidos foi avaliado na faixa de de 3 a 15% (m/m) e os resultados obtidos estão resumidos na **FIGURA 3**. Os dados revelam que maior eficiência do desintegrante foi observada para as formulações contendo até 9% (m/m) do desintegrante. Para concentração superior a 9% (m/m) não foi observada mudança importante para o tempo de desintegração dos comprimidos. Porém, por outro lado, a formulação resultou em efeito deletério sobre a resistência dos comprimidos.

**FIGURA 3:** Influência da concentração de Ac-Di-Sol sobre o tempo de desintegração e dureza dos comprimidos.



### Obtenção dos Comprimidos

Considerando os achados nos ensaios preliminares, a formulação descrita na **TABELA 4** foi escolhida para produzir comprimidos de 550 mg.

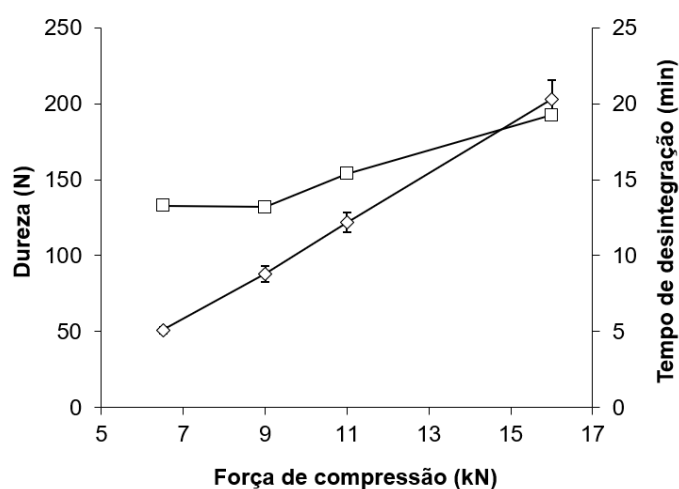
**TABELA 4:** Formulação para a preparação de comprimidos contendo alta dose de granulado do PSA (GPSA).

Ingredientes	Peso (mg)	Proporção (%)
GPSA	391,76*	71,23
Ac-Di-Sol	27,50	5,00
Aerosil	6,60	1,20
Avicel PH 101	124,40	22,57
Total	550,00	100,00

\*correspondente a 375,50 mg do PSA; 300,0 mg de extrato nativo e relação droga:extrato nativo ( $RDE_{\text{nativo}}$ ) de 4:1.

Os perfis de dureza e desintegração dos comprimidos estão representados na **FIGURA 4**.

**FIGURA 4:** Perfis de dureza ( $\diamond$ ) e desintegração ( $\square$ ) dos comprimidos contendo elevada dose de extrato seco.

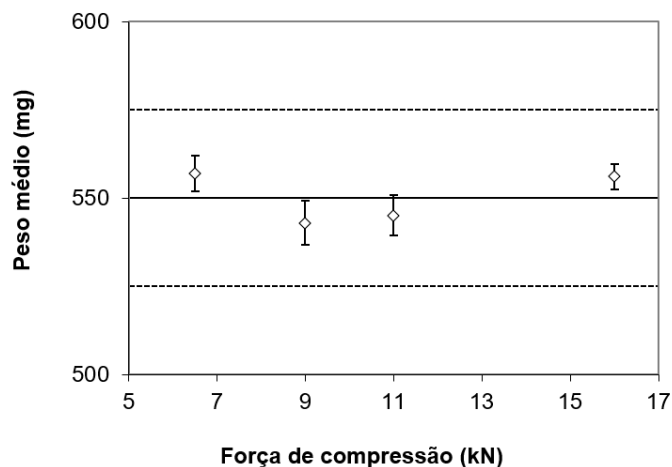


A resistência dos comprimidos foi diretamente proporcional à força de compressão aplicada. O tempo de desintegração também aumentou com a elevação da força de compressão. Porém, quando a força aplicada foi inferior a 9,5 kN o tempo de desintegração ficou dentro dos limites estabelecidos na literatura oficial para comprimidos não revestidos para liberação imediata [24].

Todos os lotes de comprimidos apresentaram baixa friabilidade. O valor máximo de friabilidade foi correspondente a perda de 0,1% da massa dos comprimidos e ocorreu para o lote de comprimidos obtidos sob 6,5 kN. Os demais lotes não apresentaram qualquer perda de massa após o ensaio de friabilidade.

Para o peso médio dos comprimidos não foi observada variação significativa em função da força de compressão aplicada. Todos os lotes apresentaram pesos médios dentro dos limites preconizados pela Farmacopeia Europeia [24], demonstrando que a mistura promoveu um enchimento uniforme da matriz (**FIGURA 5**).

**FIGURA 5:** Peso de diferentes lotes de comprimidos produzidos e forças de compressão diferentes (.....) Limite de variação de massa (Pharm. Eur., 2018)

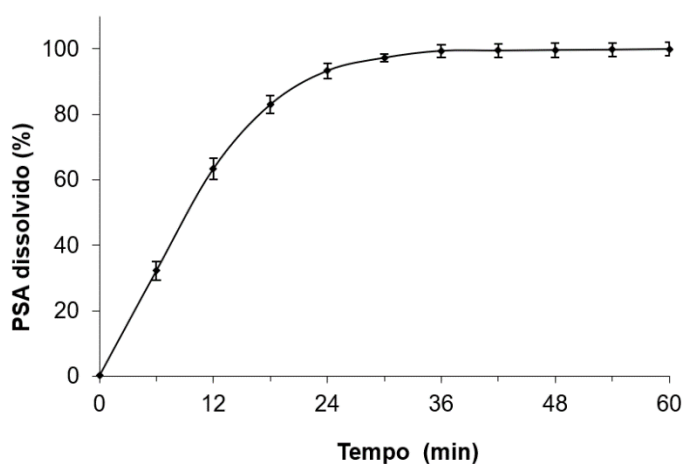


Para o estudo de liberação foram avaliados os comprimidos do lote preparado sob força de compressão de  $9,0 \pm 0,5$  kN. Nesta abordagem, o PSA foi considerado integralmente o componente ativo presente na formulação. Portanto, a sua completa dissolução foi considerada como total liberação dos constituintes ativos.

Para determinação do comprimento de onda ( $\lambda_{nm}$ ) para leitura, o PSA foi dissolvido em água e seu espectro de varredura em UV determinado. O comprimento de onda de 270 nm (máximo correspondente à catequina) foi selecionado e a curva de calibração foi construída na faixa de concentrações esperadas para a dose de PSA nos comprimidos (0,02 a 0,50 mg/mL). A curva encontrada ( $y = 0,4285x - 0,0017$ ) apresentou coeficiente de determinação ( $R^2$ ) de 0,9998, indicando que a equação descreve satisfatoriamente a variância experimental na região estudada.

Após estabelecimento e análise da curva de calibração na região de absorção correspondente as concentrações esperadas para o PSA presente nos comprimidos, foi possível a determinação do perfil de dissolução dos comprimidos. O ensaio de dissolução demonstrou que mais de 80% do PSA contido nos comprimidos foram liberados em menos de 25 min, atingindo liberação total do conteúdo em 30 min (**FIGURA 6**).

**FIGURA 6:** Perfil de dissolução de comprimidos contendo elevado teor do PSA das folhas de *M. ilicifolia*.



## Teor de Taninos Totais (TTT)

Além da obtenção de formas farmacêuticas mais eficientes do ponto de vista tecnológico, durante o desenvolvimento de um fitoterápico busca-se a preservação e valorização das propriedades terapêuticas do vegetal. A forma mais eficaz de garantir a manutenção de tais propriedades é através do controle dos constituintes químicos [31,32]. A temperatura, nos métodos de secagem, desempenha um papel importante no teor de taninos dos materiais vegetais. Observou-se a importância dos resultados encontrados para o teor de taninos determinado de acordo com o método proposto [33], que estão representados na TABELA 5.

**TABELA 5:** Teor de Taninos Totais.

Amostra	TPT (g%)	FNT (g%)	TTT (g%)
Solução Extrativa	8,48 ± 0,690	5,62 ± 0,632	2,86 ± 0,058
PSA	9,26 ± 0,202	5,80 ± 0,017	3,46 ± 0,219
GPSA	9,35 ± 0,100	6,38 ± 0,060	2,98 ± 0,045
Comprimidos	9,08 ± 0,968	5,73 ± 0,111	3,34 ± 1,080

PSA = Produto Seco Por Aspersão; GPSA = Granulado do PSA; TPT = teor de polifenóis totais (g%); FNT = fração não-tanante (g%); TTT = teor de taninos totais (g%).  $F_{calc.} = 0,703$ ;  $F_{(\alpha=0,05; 4,5)} = 5,192$ ;  $t_{calc.} = 0,280$ ;  $t_{(\alpha=0,05; 8)} = 0,787$ .

As estimativas de variância para polifenóis totais, fração não-tanante e teor de taninos totais e sua relação entre as amostras, obtidas por análise estatística, não mostraram diferença para o teste F ( $p < 0.05$ ). Os mesmos resultados foram observados para o teste *t* bicaudal. Portanto, os dados permitiram concluir que o teor de taninos totais não sofreu influência das operações de transformação, como secagem por aspersão, granulação e compressão, às quais foram submetidas ao extrato das folhas de *M. ilicifolia*.

## Conclusão

A granulação de produtos vegetais secos tem permitido com sucesso a preparação de formas farmacêuticas sólidas com elevado teor de extratos vegetais. Considerando o desenvolvimento de comprimidos contendo extratos das folhas de *M. ilicifolia*, ensaios preliminares foram realizados para seleção dos excipientes mais apropriados à preparação de comprimidos com propriedades aceitáveis de desintegração, dureza e friabilidade. Entre os desintegrantes avaliados, o Ac-Di-Sol proporcionou a manufatura de comprimidos com maior dureza e menor tempo de desintegração. Enquanto o Avicel PH 101 foi o material de enchimento de melhor desempenho. Os comprimidos preparados a partir da formulação contendo Ac-Di-Sol e Avicel PH 101, e sob força de compressão de  $9,0 \pm 0,5$  kN, apresentaram elevada resistência (ausência de friabilidade e dureza de  $88,0 \pm 5,2$  N), desintegração máxima em 13,2 min e dissolução superior a 80% em até 25 min. A baixa variabilidade observada para o peso médio dos comprimidos, sugere enchimento uniforme da câmara de compressão e características reológicas satisfatórias para o complexo farmacêutico. Por fim, o teor de taninos totais demonstrou que as operações de transformação da solução extrativa (secagem, granulação e compressão), não promoveram modificação significativa na composição química do produto final.

## Agradecimentos

“Este artigo é dedicado ao Prof. Pedro R. Petrovick (Faculdade de Farmácia – UFRGS) pela ocasião de seu 70º aniversário e por sua contribuição à área de Tecnologia Farmacêutica no Brasil”.

Em reconhecimento ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS, através dos Professores: Dr. Pedro R. Petrovick (aposentado), Dra. Valquíria L. Bassani e Dr. George G. Ortega (aposentado); pela notória contribuição ao fortalecimento da Tecnologia Farmacêutica no Brasil com ênfase no Desenvolvimento de Fitoterápicos. Ao Prof. Dr. Peter C. Schmidt (University of Tübingen, aposentado) e as agências de fomento (CAPES, CNPQ e DAAD).

## Referências

1. Santos-Oliveira R, Coulaud-Cunha S, Colaço W. Revisão da *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek, Celastraceae. Contribuição ao estudo das propriedades farmacológicas. **Braz J Pharmacogn.** 2009; 19 (2b): 650-659. ISSN 1981-528X. [[CrossRef](#)].
2. Calou IBF, Lima LAR, Ferreira JAN, Cerqueira GS. A atividade gastroprotetora da *Maytenus ilicifolia* e *Maytenus aquifolium*. **Rev Saude Cienc.** 2014; 3(2): 33-42. [[Link](#)].
3. Leme TSV, Prando TBL, Gasparotto FM, Souza P, Crestani S, Souza LM et al. Role of prostaglandin/Camp pathway in the diuretic and hypotensive effects of purified fraction of *Maytenus ilicifolia* Mart ex Reissek (Celastraceae). **J Ethnopharmacol.** 2013; 150(1): 154-161. ISSN 0378-8741. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
4. Veloso CC, Soares GL, Perez AC, Rodrigues VG, Silva FC. Pharmacological potential of *Maytenus* species and isolated constituents, especially tingenone, for treatment of painful inflammatory diseases. **Braz J Pharmacogn.** 2017; 27(4): 533-540. ISSN 0102-695X. ISSN 1981-528X. [[CrossRef](#)].
5. Dutra RC, Campos MM, Santos ARS, Calixto JB. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacol Res.** 2016; 112: 4-29. ISSN 1043-6618. [[CrossRef](#)].
6. Soares LAL, Ferreira MRA. **Standardization and Quality Control of Herbal Medicines.** In: De Freitas LAP; Teixeira CCC; Zamarioli CM (Org.). Recent Developments in Phytomedicine Technology. 1ª ed. New York: Nova Science Publishers; 2017, p. 243-278.
7. Petrovick PR, Knorst MT. Characterization of a concentrated extract from *Achyrocline satureioides* as an intermediary product for the preparation of an ointment. **Phytother Res.** 1991; 5: 237-238. [[CrossRef](#)].
8. De Souza KCB, Petrovick, PR, Bassani, VL, González Ortega G. The adjuvants aerosil 200 and gelita-sol-P influence on the technological characteristics of spray-dried powder from *Passiflora edulis* var. *flavicarpa*. **Drug Dev Ind Pharm.** 2000; 26(3): 331-336. [[CrossRef](#)].
9. Bassani VL, González OG, Petrovick PR. Desenvolvimento Tecnológico de Produtos Fitoterápicos. **Rev Fitos.** 2005; 1(1): 14-17. [[Link](#)].
10. Baccarin T, Ferreira RA, Gazoni VF, Yunes RA, Malheiros A, Lucinda-Silva RM. Influence of Extraction Parameters on Hydroalcohol Extracts of the Stem Bark of *Rapanea ferruginea* Mez Using Myrsinoic Acid B as Marker. **Tropical J Pharm Res.** 2014; 13(7): 1113-1119. [[CrossRef](#)].
11. De Souza TP, González Ortega G, Petrovick PR, Bassani VL. Avaliação da viabilidade de compressão direta de formulações contendo alto teor de produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia*. **Acta Farm Bonaer.** 2000; 19(2): 91-98.
12. Linden R, González Ortega G, Petrovick PR, Bassani VL. Response surface analysis applied to the preparation of tablets containing a high concentration of vegetable spray-dried extract. **Drug Dev Ind Pharm.** 2000; 26(4): 441-446. [[CrossRef](#)].

13. Soares LAL, Schmidt PC, González Ortega G, Petrovick PR. Efeito da força e da velocidade de compressão sobre as propriedades de comprimidos contendo alta concentração de extrato seco vegetal. **Acta Farm Bonaer.** 2003; 22(2): 147-154.
14. Tank D, Karan K, Gajera BY, Dave RH. Investigate the effect of solvents on wet granulation of microcrystalline cellulose using hydroxypropyl methylcellulose as a binder and evaluation of rheological and thermal characteristics of granules. **Saudi Pharm J.** 2018; 26(4): 593-602. [[CrossRef](#)].
15. Maltais M, Vargas R, Di Paolo T. Development of a new formulation for direct compression of a natural product. **J Pharm Technol & Drug Res.** 2015; 4(2): 1-6. ISSN 2050-120X. [[CrossRef](#)].
16. Sarabandi K, Peighambardoust SH, Sadeghi Mahoonak AR, Samaei SP. Effect of different carriers on microstructure and physical characteristics of spray dried apple juice concentrate. **J Food Sci Technol.** 2018; 55(8): 3098–3109. [[CrossRef](#)].
17. Soares LAL, González Ortega G, Petrovick PR, Schmidt PC. Dry granulation and compression of spray-dried plant extracts. **AAPS PharmSciTech.** 2005; 6(3): E359-E366. [[CrossRef](#)].
18. Von Eggelkraut-Gottanka SG, Abu Abeb S, Müller W, Schmidt PC. Roller compaction and tableting of St. John's wort plant dry extract using gap width and force controlled roller compactor. I. Granulation and tableting of eight different extract batches. **Pharm Dev Technol.** 2002a; 7(4): 433-445. [[CrossRef](#)].
19. De Souza TP, Gómez-Amoza JL, Pacheco RM, Petrovick PR. Development of granules from *Phyllanthus niruri* spray-dried extract. **Braz J Pharm Sci.** 2009; 45(4): 669-675. [[CrossRef](#)].
20. Von Eggelkraut-Gottanka SG, Abu Abeb S, Müller W, Schmidt PC. Roller compaction and tableting of St. John's wort plant dry extract using gap width and force controlled roller compactor. II. Study of roller compaction variables on granule and tablet properties by a 3<sup>3</sup> factorial design. **Pharm Dev Technol.** 2002b; 7(4): 447-455. [[CrossRef](#)].
21. Thoorens G, Krier F, Leclercq B, Carlin B, Evrard B. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment-A review. **Int J Pharm.** 2014; 473(1-2): 64-72. ISSN 0378-5173. [[CrossRef](#)].
22. Quodbach J, Kleinebudde P. A critical review on tablet disintegration. **Pharm Develop Technol.** 2016; 21(6): 763-774. [[CrossRef](#)].
23. Carvalho ELS. **Desenvolvimento de extrato seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* Martius ex. Reiss. (Espinheira-santa).** 1998. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. 1998.
24. **European Pharmacopeia** (Ph. Eur.) 9<sup>th</sup> Edition. Council of Europe: Strasbourg, France, 2018.
25. González Ortega G, Schmidt PC. Obtención de Comprimidos Conteniendo Extractos Atomizados de Flor de la Pasión (*Passiflora incarnata* L.). **Acta Farm Bonaer.** 1995; 14(3): 173-180.
26. Gallo L, Ramírez-Rigo MV, Piña J, Palma S, Allemandi D, Bucalá V. *Valeriana officinalis* Dry Plant Extract for Direct Compression: Preparation and Characterization. **Sci Pharm.** 2012; 80(4): 1013-1026. [[CrossRef](#)].
27. Chaerunisa AY, Sriwidodo S, Abdassah M. **Microcrystalline Cellulose as Pharmaceutical Excipient** [Online First]. IntechOpen, [[CrossRef](#)]. Jul. 2019. Disponível em: [[Link](#)]. Acesso em: 30 out. 2019.
28. Corá LA, Fonseca PR, Américo MF, Oliveira RB, Baffa O, Miranda JRA. Influence of compression forces on tablets disintegration by AC Biosusceptometry. **European J Pharm Biopharm.** 2008; 69(1): 372–379. ISSN 0939-6411. [[CrossRef](#)].

29. Pratik J, Rupesh T, Raosaheb S. A brief review on Kollidon. **J Drug Deliv Therap.** 2019; 9(2): 493-500. [[CrossRef](#)].
30. Desai PM, Liew CV, Heng PWS. Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena. **J Pharm Sci.** 2016; 105(9): 2545-2555. [[CrossRef](#)].
31. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA. Resolução **RDC nº 26**, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]. Brasília. [[Link](#)].
32. Carvalho ACB, Ramalho LS, Marques RFO, Perfeito JPS. Regulation of herbal medicines in Brazil. **J Ethnopharmacol.** 2014; 158(3): 503-506. ISSN 2175-9790. [[CrossRef](#)].
33. Martins AG. **Influência de fatores tecnológicos na avaliação analítica e farmacológicos de extratos secos de *Maytenus ilicifolia* Martius ex. Reiss.** 1998. 99 f. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS. Porto Alegre. 1998.

---

**Histórico do artigo | Submissão:** 07/11/2019 | **Aceite:** 13/07/2020 | **Publicação:** 20/08/2020

**Conflito de interesses:** O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

**Como citar este artigo:** Soares LAL, Ferreira MRA. Produção e avaliação de comprimidos contendo elevado teor de extratos secos de *Maytenus ilicifolia*. **Rev Fitos.** Rio de Janeiro. 2020; 14(2): 191-206. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/881>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

**Licença CC BY 4.0:** Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.

