

Caracterização física de grânulos de quebra-pedra para uso em leito de jorro

A. P. T. Rocha^{1*}, V. S. Silva², O. S. Silva², O. L. S. Alsina²

¹Unidade Acadêmica de Agronomia e Tecnologia de Alimentos – Universidade Federal de Campina Grande, Rua João Leite, 517, Centro, CEP: 58840-000, Pombal – Paraíba

²Unidade Acadêmica de Engenharia Química – Universidade Federal de Campina Grande, Av. Aprígio Veloso, 882, Bodocongó, CEP 58109-970, Campina Grande – Paraíba

(Recebido em 16/02/2009; revisado em 13/04/2009; aceito em 20/04/2009)

(Todas as informações contidas neste artigo são de responsabilidade dos autores)

Resumo:

A quebra-pedra (*Phyllanthus niruri*) é uma planta medicinal muito usada em diferentes regiões do mundo para o tratamento de várias doenças e é encontrada em quase todo o território brasileiro. A granulação tem por objetivo transformar partículas de pós cristalinos ou amorfos em agregados sólidos de resistência suficiente para permitir as diversas manipulações. As propriedades físico-químicas dos fármacos e excipientes que compõem as formulações de comprimidos influenciam decisivamente o comportamento de compactação do sistema particulado. Neste trabalho foi estudada a granulação por via úmida do extrato fitoterápico de Quebra-pedra, utilizando etanol como líquido de umedecimento e polivinil pirrolidona (PVP-K30) como material ligante. Este trabalho teve como objetivo caracterizar fisicamente extrato seco e grânulos de quebra-pedra com a finalidade de utilizá-los como constituintes de um leito de jorro convencional e posterior recobrimento polimérico dos mesmos.

Palavras-chave: Granulação; distribuição de tamanho; caracterização de partículas; plantas medicinais.

Abstract:

The break-stone (*Phyllanthus niruri*) is a medicinal plant broadly used for several diseases treatment. It grows in almost all the Brazilian territory. By means of correct granulation techniques, amorphous or crystalline powders can forming agglomerate coarse particles with a resistance that allows the manipulations required in the pharmaceutical industry. The physical-chemical properties of pharmaceuticals and excipients in the tablet formulations determine the aggregation behavior of the particulate system. In this work the wet granulation of the break-stone extract was studied. Ethanol was used as solvent and polyvinylpyrrolidone (PVP-K30) as binder. The dry extract and granules were characterized in order to obtain granules with size and physical properties useful for coating in a spouted bed process.

Keywords: Granulation; size distribution; particle characterization; medicinal plants.

* E-mail: anatrindade@ccta.ufcg.edu.br (A. P. T. Rocha)

1. Introdução

A Quebra-pedra (*Phyllanthus niruri*) é uma planta nativa do Continente Americano e está presente em quase todo o território brasileiro. Atribui-se ao extrato de Quebra-pedra a propriedade de contribuir para a eliminação de cálculos renais, e também é indicado no tratamento de diversas enfermidades.

Granulados são preparações farmacêuticas constituídos por grânulos sólidos e secos formados por aglomerados de partículas de pó de resistência suficiente para permitir diversas manipulações.

As propriedades físico-químicas dos fármacos e excipientes que compõem as formulações de comprimidos influenciam decisivamente o comportamento de compactação do sistema particulado [1].

A granulação úmida é um método frequentemente empregado para obtenção de comprimidos [2, 3], porque os granulados formados apresentam boas características de fluxo e coesividade [4]. Assim sendo, os respectivos granulados devem originar grânulos com características físicas, como peso, resistência mecânica e desintegração, adequadas e constantes [5,6]. A distribuição de tamanho de partícula dos materiais particulados influencia processos e parâmetros, como mistura e compressão, fluxo das partículas, peso, tempo de desintegração, dureza, friabilidade, velocidade de dissolução e biodisponibilidade [7, 8].

As propriedades de fluxo do material influenciam as operações industriais relacionadas ao processamento de formas farmacêuticas sólidas como mistura, granulação, recobrimento e compactação, enquanto a densidade influencia a compressibilidade, a porosidade e a dissolução dos comprimidos [9].

A tecnologia do leito de jorro tem evoluído significativamente desde a sua descoberta por Mathur & Gishler [10] ocupando um lugar relevante nas operações unitárias envolvendo contato entre um fluido e partículas sólidas. Esta técnica é aplicada com eficiência na secagem de materiais granulares, pastas e suspensões, granulação e recobrimento de partículas porque promove contato íntimo entre o fluido e partículas consideradas relativamente grandes ($d_p > 1$ mm) que apresentam fluidização de baixa qualidade [11, 12, 13].

A evolução no processo de recobrimento na indústria farmacêutica tem ocorrido no sentido de minimizar os gastos energéticos, automatizar os sistemas para diminuir o tempo total de revestimento e reduzir a intervenção do operador. Os equipamentos conhecidos como leitos fluidodinamicamente ativos são o leito de jorro e o leito fluidizado. Esses equipamentos já são utilizados nas indústrias farmacêuticas, porém, muitos pesquisadores têm estudado os leitos fluidodinamicamente ativos por se tratarem de um processo eficiente de recobrimento [14, 15].

Para a realização dos ensaios de recobrimento, em leito de jorro convencional, fez-se necessário uma granulação do extrato, devido ao tamanho do extrato seco bruto ser muito pequeno para jorrar.

Com base nos fatos apresentados o objetivo do trabalho foi analisar e classificar, através da caracterização física, os extratos secos e os grânulos de quebra-pedra obtidos por via úmida, com a finalidade de utilizar os grânulos como constituintes de um leito de jorro convencional para posterior recobrimento polimérico.

2. Materiais e métodos

2.1. Extrato de quebra-pedra (*Phyllanthus niruri* L.)

Os grânulos do extrato de quebra-pedra utilizados foram adquiridos na YOD Comércio de Produtos Naturais LTDA, apresentando-se como um pó fino de coloração parda clara, odor característico e higroscópico.

2.2. Granulação

Na preparação a úmido, como se observa na Figura 1, há o envolvimento de quatro fases descritas abaixo.

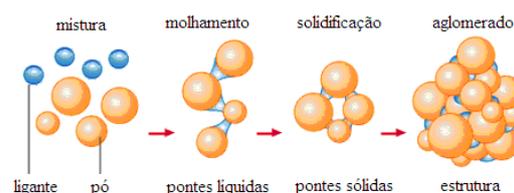


Figura 1: Preparação de grânulos (Adaptado de Rocha et al [16]).

Umedecimento dos pós: Componentes sólidos do granulado são misturados e umedecidos com líquidos apropriados, como água, éter ou álcool, com soluções aglutinantes, etc. O poder de dissolução do líquido utilizado é muito importante, pois o mesmo não deve apresentar nem muito fraco nem exagerado poder de dissolução, com o objetivo de não se obter um granulado friável ou úmido. A quantidade do líquido e do aglutinante é função do seu poder dissolvente e aglutinante.

O extrato seco de quebra-pedra, obtido na forma de pó, foi granulado utilizando como aglomerante o PVP-K30[®]. Na preparação dos grânulos utilizou-se 800 g do extrato em pó e 200 g do aglomerante. Inicialmente misturava-se 100 g de PVP-K30[®] ao extrato e 100 g à 300 mL de etanol. Em seguida adicionava-se lentamente a solução (PVP-K30[®] + etanol) ao extrato seco até obter uma massa homogênea.

Granulação da massa: A massa obtida é granulada por uma peneira de abertura de malha adequada, de acordo com o tamanho do grânulo que se quer obter. A granulação pode ser feita através de peneiras de aço inoxidável, nylon, ferro estanhado ou de discos perfurados. Quando se trabalha em pequena escala a granulação pode ser feita manualmente fazendo com que a massa passe pela rede da peneira com pressão firme, e o grão obtido pode ser mais ou menos comprido dependendo da força empregada. Neste trabalho, quando a consistência desejada era atingida passava-se a massa manualmente por uma peneira de aço inox de 6 mesh para formar os grânulos.

Secagem: Em casos raros pode-se proceder à secagem ao ar livre, mas o melhor e recomendado é que se faça por estufas com circulação de ar com temperaturas entre 30-50°C. O mais importante nessa operação é a temperatura, pois alguns compostos podem sofrer alterações. Em regra, não se ultrapassa os 40°C, obtendo-se uma umidade residual de 1 a 3%. Neste trabalho, os grânulos eram levados para uma estufa com circulação de ar para pré-secagem a 60 °C durante 20 minutos. Depois da pré-secagem os grânulos foram passados numa peneira com abertura menor (8 mesh) e em seguida levados à estufa por 24 horas.

Calibração do granulado: Depois de seco o granulado é passado através de uma peneira de

malhas mais largas das que foram utilizadas na granulação. Esta fase tem a finalidade de fragmentar alguns grãos que se aglomeraram. Deve-se proceder a calibração livremente, sem que obrigue o granulado a passar por compressão pela malha da peneira, apenas por simples agitação.

2.3. Caracterização das partículas

A caracterização do extrato fitoterápico seco foi realizada no extrato fitoterápico bruto e com o grânulo do extrato bruto.

As seguintes determinações foram realizadas:

Distribuição granulométrica: foi realizada por análise de peneiras, que consiste em colocar uma massa conhecida de material em um conjunto de peneiras de abertura conhecida, com agitação mecânica, e após 10 minutos medir a massa em cada uma das bandejas que formam o conjunto. Nos ensaios realizados nesse trabalho foram utilizadas as peneiras Tyler 100, 115, 150, 170 e 400 para o pó de extrato de quebra pedra, e para os grânulos, utilizou-se Tyler 4, 6, 8, 10 e 14.

Densidade aparente do leito, densidade das partículas e porosidade: A densidade aparente do leito de extrato bruto e leito de grânulos de quebra pedra foram realizados pela determinação da massa contida num recipiente de volume conhecido. Para densidade das partículas utilizou-se o método do deslocamento de volume, onde o líquido utilizado foi o óleo de soja. Antes de submetidos à análise, as amostras permaneceram em estufa por 24 horas a 105°C, com o objetivo de eliminar toda umidade do extrato e grânulos. Para o cálculo da porosidade do leito estático empregou-se a Equação 01:

$$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_{ap}}{\rho_p} \quad (1)$$

Onde: ρ_{ap} é a densidade aparente e ρ_p é a densidade da partícula.

Esfericidade: Uma característica física importante no processo que envolve o leito de jorro é a esfericidade do grânulo. O cálculo da esfericidade baseou-se na projeção do diâmetro médio geométrico do comprimento (d_1), largura

(d_2) e espessura (d_3) das áreas maiores e menores, sendo dada pela Equação 02:

$$\varphi = \frac{(d_1 \cdot d_2 \cdot d_3)^{1/3}}{d_1} \quad (2)$$

Ângulo de repouso: O ângulo de repouso é uma propriedade física importante para o estudo da escoabilidade do leito de partículas. O ângulo de repouso de um sólido granular é o ângulo formado pela superfície da pilha de material com a horizontal. Este parâmetro foi medido através do equipamento mostrado na Figura 2, constando de uma superfície plana horizontal onde é colocada a amostra, em seguida este plano é inclinado gradativamente até que ocorra o escoamento do material da superfície. Neste momento lê-se o ângulo formado com a horizontal.



Figura 2: Plataforma para medida de ângulo de repouso

3. Resultados e discussão

3.1. Caracterização: extrato bruto e grânulos de quebra-pedra

A caracterização das partículas de extrato de quebra pedra, como foi dito anteriormente, foi feita em duas etapas: no extrato fitoterápico

bruto e depois do processo de granulação com o objetivo de identificar as partículas utilizadas neste trabalho.

Mesmo o processo de granulação sendo realizada em peneira de abertura 3,35 mm (Tyler 06) uma distribuição bastante disforme era obtido. Por isso, para fins de caracterização, estas partículas foram divididas em três lotes diferentes: partículas retidas na peneira Tyler 06 de abertura igual 3,35 mm; partículas retidas na peneira Tyler 08 de abertura igual 2,36 mm; partículas retidas na peneira Tyler 10 de abertura igual 1,7 mm.

Para tanto, foi realizada a distribuição granulométrica antes e depois da granulação por análise de peneiras. Densidade aparente do leito estático (ρ_{ap}), densidade das partículas (ρ_p) e porosidade do leito (ϵ) também foram determinadas. Por fim, a esfericidade (φ) e o ângulo de repouso (θ). Na Tabela 1 e Figuras 03 e 04 encontram-se os resultados obtidos.

De acordo com as características físicas apresentadas na Tabela 1 pode-se concluir que o processo de granulação permitiu obter partículas de diferentes tamanhos, mas com propriedades físicas bastantes uniformes, condição necessária para uma correta avaliação da influência do tamanho dos grânulos sobre a fluidodinâmica.

3.2. Distribuição granulométrica

O extrato seco de quebra-pedra bruto apresenta densidade aparente de 1,5 g/cm³ e distribuição granulométrica, conforme Figura 03.

A distribuição apresentada na Figura 04 mostra que em torno de 40 % das partículas de extrato seco ficaram retidas na peneira de mesh 400, indicando que a distribuição apresenta grande quantidade de material com tamanho em torno de 50 μ m.

Tabela 1: Caracterização do extrato bruto e grânulos de Quebra pedra

Propriedade	Grânulos			Extrato Bruto
	Tyler 6	Tyler 8	Tyler 10	
D_p (mm)	3,35	2,36	1,7	86,1 μ m
ρ_{ap} (g/cm ³)	0,40	0,46	0,48	1,5
ρ_p (g/cm ³)	0,85	0,81	0,83	1,4
ϵ	0,53	0,43	0,42	–
φ	0,68	0,70	0,68	–
θ	25	25	25	–

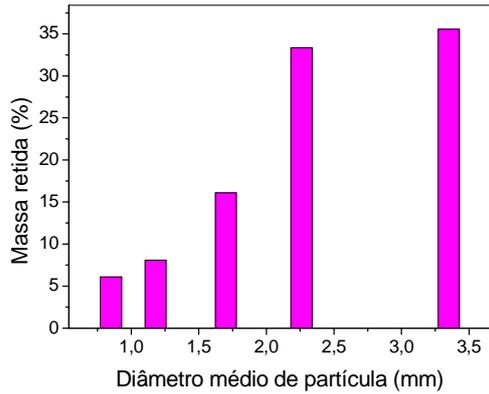


Figura 03: Distribuição granulométrica do extrato seco de quebra-pedra por análise de peneira

Para a referida distribuição, o diâmetro médio de Sauter foi 86,1 μm . Por sua vez, o granulado produzido por via úmida, a partir do extrato seco, de acordo com a Figura 3, apresenta o diâmetro médio da distribuição igual a 2,7 mm. Observa-se que o diâmetro dos grânulos está bastante distribuído, pois nenhuma faixa de tamanho, de acordo com o histograma, apresentou porcentagem maior que 35 %. No entanto, o tamanho dos grânulos encontra-se na faixa adequada para o processamento em leito de jorro.

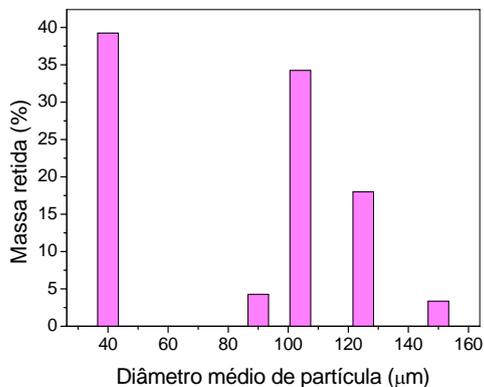


Figura 04: Distribuição granulométrica do grânulo de extrato seco de quebra-pedra por análise de peneira

A Figura 05 mostra uma foto que ilustra o aspecto do extrato em pó e de seu granulado, produzido pelo processo por via úmida.

Na Figura 06 se mostra uma imagem ao microscópio (25X) de um grânulo sem o recobrimento. Observa-se que não possui forma geométrica bem definida, sua superfície é bastante

irregular e seu formato apresenta um aspecto esponjoso.



Figura 05: Extrato em pó (a) e granulado (b) de quebra-pedra

Para essa micrografia a partícula foi escolhida aleatoriamente, além disso, outras partículas sem recobrimento também foram fotografadas apresentando contornos bastante semelhantes.



Figura 06: Imagem do grânulo de quebra-pedra sem recobrimento (25 X).

4. Conclusão

Os extratos secos produzem partículas com tamanho adequado à movimentação do jorro, após o processo de granulação por via úmida, indicando que a técnica de granulação se mostra adequada para o aumento de tamanho de partícula a ser processada em leito de jorro.

Referências

- [1] Narayan P, Hancock B. C. The relationship between the particle properties, mechanical behavior, and surface roughness of some pharmaceutical excipient compacts. *Mat Sci Eng A*, 2003.
- [2] Litster J. D., Hapgood K. P., Michaelis J. N., Sims A., Roberts M., Kameneni S. K. Scale-up of mixer granulators for effective liquid distribution. *Powder Tech* 2002.

- [3] Simons, S. J. R. Pepin X, Rossetti D. Predicting granule behavior through micro-mechanistic investigations. *Int J Miner Process*, 2003.
- [4] Takano, K, Nishii, K, Mukoyama, A, Iwadate, Y, Kamiya, H, Horio M. Binderless granulation of pharmaceutical lactose powders. *Powder Tech*, 2002.
- [5] Arnaud P., Brossard D., Chaumeil, J.C. Effect of the granulation process on Nitrofurantoin granule characteristics. *Drug Dev Ind Pharm* 1998.
- [6] Miyamoto Y., Ryu A., Sugauara S., Miyajima M., Ogawa S, Matsui M, Takayama K, Nagai T. Simultaneous optimization of wet granulation process involving factor of drug content dependency on granule size. *Drug Dev Ind Pharm*, 1998.
- [7] Veessler S, Boistelle R, Delacourte A, Guyot JC, Guyot - Hermann AM. Influence of structure and size of crystalline aggregates on their compression ability. *Drug Dev Ind Pharm*, 1992.
- [8] Yajima T, Itai S, Hayashi H, Takayama K, Nagai T. Optimization of size distribution of granules for tablet compression. *Chem Pharm Bull* 1996; 44:1056-60. Rivera, D.A., Corrales, H. F. Z. Revisa Facultad de Ingeniería Universidad de Antioquia, 37, 82, 2006.
- [9] Banker G. S., Anderson N.R. Comprimidos. In : Lachman L., Lieberman H., Kanig J. L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2001.
- [10] Mathur, K. B. e Gishler, P. E., *A technique of contacting gases with coarse solid particles*, 1955.
- [11] Alsina, O. L S., Morais, V. L. M., Lima, L. M. R., Soares, F. H. L. Studies on the performance of the spouted bed dryer for west Indian cherry pulp. *X International Drying Symposium*. Kradów – Poland, 1996.
- [12] Lima, M. F. M. *Desidratação de polpa de umbu em leito de jorro - Estudos fluidodinâmicos e térmicos*. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química), Campina Grande – PB, UFPB, 1992.
- [13] Oliveira, W. P.; Shuhama L. K.; Runha, F. P. Development of a process for production of dry-extracts of Brazilian endemic plants using spouted bed. *II Congresso de Engenharia de Processos do MERCOSUL*. Santa Catarina – Brasil, 1999.
- [14] Rocha, A. P. T. *Estudo do processo de recobrimento contínuo de extratos fitoterápicos secos em leito de jorro*. Campina Grande: Programa de pós-graduação em Engenharia de Processos, Universidade Federal de Campina Grande, 2006. Tese (Doutorado).
- [15] Silva, O. S. *Desenvolvimento do processo de recobrimento e secagem de microgrânulos em leito fluidizado*. Campinas: Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, 2003. Tese (Doutorado).
- [16] Rocha, A. P. T., Silva, O. S., Alsina, O. L. S. Estudo da influência da carga de grânulos de quebra-pedra na fluidodinâmica do leito de jorro. *XXXIII Congresso Brasileiro De Sistemas Particulados – Enemp*. 2007.