

Avaliação do recobrimento de grânulos de quebra-pedra (*Phyllanthus niruri* L) em leito de jorro - cinética de liberação de flavonóides

Evaluation of coated stone breaker (*Phyllanthus niruri* L) granules in spouted bed-derived kinetics of flavonoid liberation

Ana Paula Trindade Rocha^I
Robelsa de Fátima Vasconcelos^{II, *}
Gilmar Trindade de Araújo^{III}
Oswaldo Soares da Silva^{III}
Odelsia Leonor Sanchez de Alsina^{IV}

^I Pesquisador. Universidade Federal de Campina Grande - UFCG. Unidade Acadêmica de Engenharia Agrícola, Departamento de Engenharia Agrícola, CEP 58109-970, Campina Grande, Paraíba, Brasil

^{II} Mestranda. Programa de Pós Graduação em Engenharia Química. Universidade Federal de Campina Grande, Departamento de Engenharia Química, CEP 58109-970, Campina Grande, Paraíba, Brasil

^{III} Colaborador. Universidade Federal de Campina Grande - UFCG. Programa de Pós Graduação em Engenharia Química, Departamento de Engenharia Química, CEP 58109-970, Campina Grande, Paraíba, Brasil

^{IV} Orientadora. Universidade Federal de Campina Grande - UFCG. Programa de Pós Graduação em Engenharia Química, Departamento de Engenharia Química, CEP 58109-970, Campina Grande, Paraíba, Brasil

RESUMO - AO objetivo deste trabalho foi o estudo do processo de dissolução *in vitro* de grânulos recobertos de quebra-pedra (*Phyllanthus niruri* L.) revestido com suspensão polimérica de Eudragit L-30D-55®, em leito de jorro. Os ensaios de dissolução foram realizados no sentido de se avaliar a alteração das propriedades de liberação do fármaco devido ao revestimento aplicado. O princípio ativo avaliado foi o teor de flavonóides totais. Os grânulos foram obtidos a partir do processo de granulação por via úmida do extrato seco de quebra pedra, utilizando como ligante o Polivinilpirrolidona (PVP-K30). Para o recobrimento utilizou-se um sistema de revestimento em leito de jorro convencional e a suspensão polimérica de Eudragit L-30D-55® foi atomizada sobre o leito de partículas, através do bico atomizador de duplo-fluido, localizado na parte superior da coluna. O experimento foi realizado grânulos formados por partículas com distribuição granulométrica variando de 1,7 a 3,35 mm. O teste de dissolução foi realizado como descrito na Farmacopéia Americana (USP, 2005), (método da pá, rotação de 100 rpm, temperatura de 37oC ± 0,5oC) para avaliação de formas farmacêuticas de liberação gastro-resistentes. Os resultados mostraram que o revestimento em leito de jorro formou uma camada uniforme na superfície dos grânulos e é uma alternativa viável para modificar o perfil de liberação de formas farmacêuticas granulares. O percentual de flavonóides liberados ocorreu após 120 minutos no meio alcalino e tende a reduzir com o aumento de massa dos grânulos. O produto final mostrou as propriedades de resistência gástrica confirmando a viabilidade do leito de jorro para a aplicação de revestimento entérico em grânulos e formas farmacêuticas.

Palavras-chave: Revestimento entérico. Leito de jorro. Flavonóides. Quebra-pedra.

ABSTRACT - The objective of this work was to study the in vitro dissolution of stone breaker granules coated with a polymeric suspension of Eudragit L-30D-55® using the spouted bed method. Dissolution tests were performed to evaluate changes in the properties of drug release due to the applied coating. The variable assessed was the total flavonoid content. The granules were obtained via a granulation process involving humidification of stone breaker dry extract and use of Polyvinylpyrrolidone-PVP-K30 as a binder. For the recoating process, a coating system in a conventional spouted bed was used, and a polymeric suspension of Eudragit L-30D-55® was sprayed on the particle bed through a double-fluid atomizer nozzle located at the top of the spouted bed. The experiment generated granules whose granulometric distribution ranged from 1.7 to 3.35 mm. The dissolution test was carried out as described in the Pharmacopoeia (USP, 2005; paddle method, rotation at 100 rpm, temperature $37 \pm 0.5 \text{ } ^\circ\text{C}$) for evaluation of dosage forms that are resistant to gastrointestinal release. The results showed that coating in a spouted bed resulted in the formation of a uniform layer on the surface of the granules and is a viable way to modify the release profile of granular dosage forms. Flavonoid release occurred after 120 minutes at moderate alkaline pH and tended to decrease with increasing mass of the granules. The coated product showed gastric resistance properties, confirming the feasibility of the spouted bed method for applying enteric coating to granules and other pharmaceutical dosage forms.

Keywords: Enteric coating. Spouted bed. Eudragit. Flavonoids. Stone breaker.

INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais pela população mundial tem sido muito significativo. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que mais da metade dos habitantes do planeta, especialmente aqueles de países pobres e em desenvolvimento, fazem uso de algum tipo de erva na busca de alívio de sintomatologia dolorosa ou desagradável, e que desse total, pelo menos 30%, dão-se por indicação médica (ESTRELA, 2009 *apud* JÚNIOR, J. O. C. S & PEREIRA, N. L., 2009). No Brasil existe cerca de 200.000 espécies vegetais e pelo menos metade destas espécies pode apresentar alguma atividade terapêutica (SILVA, S.R. *et al.*, 2001), como a *Phyllanthus niruri* L. conhecida popularmente como quebra-pedra.

A Quebra-pedra (*Phyllanthus niruri* L.), herbácea pequena, com caule medindo aproximadamente 50 cm de altura, fino, ramoso e ereto, produzindo folhas miúdas e ovais, flores minúsculas, verde-amareladas dispostas na parte inferior dos ramos e frutos pequenos e verdes (CIMANGA *et al.*, 2004), é uma planta medicinal muito usada em diferentes regiões do mundo para o tratamento de várias doenças como: malária, hepatite B, gonorréia, sífilis, tuberculose, tosse, diarreia e vaginite sendo detectados no seu extrato a presença de alcalóides, esteróides, terpenos, cumarinas, compostos fenólicos como taninos e flavonóides, no extrato etanólico da planta, mostrando assim a espécie como uma fonte de matéria prima para indústria farmacêutica.

As indústrias farmacêuticas têm um especial interesse pelos extratos vegetais secos, uma vez que as formas farmacêuticas sólidas apresentam precisão na dosagem, facilidade de manuseio, transporte e armazenagem, além de favorecer

a manutenção da estabilidade química, microbiológica e farmacológica.

No campo da indústria farmacêutica de fitoterápicos, o material obtido a partir da secagem do extrato líquido é um produto intermediário que encontra aplicação na preparação de muitas formas farmacêuticas, tais como: comprimidos, cápsulas, granulados, pomadas, entre outras. O recobrimento polimérico de medicamentos na forma sólida oral pode melhorar não só o aspecto visual do produto, como também mascarar sabores e/ou odores desagradáveis, agregando valores comerciais e protegendo-os de condições ambientais desfavoráveis (CORAL, 2004). Segundo Bunhak (2007), outra reconhecida vantagem do recobrimento é a possibilidade da liberação controlada do princípio ativo em ambiente favorável aos propósitos terapêuticos relacionados, protegendo as formas frente aos fluidos gástricos, facilitando a absorção entérica e protegendo a mucosa do trato digestivo.

Dentre os vários tipos de processos existentes atualmente para se realizar operações de revestimento em partículas, o processo no leito de jorro tem se demonstrado promissor devido à facilidade de operação, controle e qualidade do produto obtido. Esse processo tem sido amplamente empregado para a aplicação de revestimento em produtos químicos, agrícolas e farmacêuticos. Em particular, tem sido atribuída a esse processo a vantagem de formação de camada altamente uniforme em curto tempo de processamento, devido, principalmente, às excelentes condições de transferência de calor e de massa no interior do equipamento (MARTINS & OLIVEIRA, 2003).

A tecnologia do leito de jorro ocupa 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 um contato íntimo entre o fluido e partículas consideradas relativamente grandes ($d_p > 1$ mm), que apresentam fluidização de baixa qualidade (DODINA, 2000; ROCHA *et al.*, 2006).

A tecnologia de recobrimento de partículas em leito de jorro tem sido estudada por diversos autores e os resultados referentes à eficiência do processo mostram-se satisfatória (ALMEIDA *et al.*, 2005; NITZ, 2006; PAULO FILHO *et al.*, 2006). Para validar a eficiência de recobrimento das formas farmacêuticas sólidas, usando esta técnica, é necessário que estudos referentes à dissolução sejam realizados.

A funcionalidade da operação de recobrimento na indústria farmacêutica está geralmente associada ao perfil de liberação do composto ativo do medicamento. Portanto, é indispensável que estudos que tratam de desenvolvimento de produtos recobertos e processos de recobrimento venham acompanhados de avaliações do perfil de dissolução do fármaco. Os estudos de dissolução dos princípios ativos também são importantes do ponto de vista fisiológico no sentido de proteger o trato gastrointestinal em relação à administração do medicamento (NITZ, 2006).

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade do recobrimento de grânulos de quebra-pedra recoberto com uma suspensão polimérica de Eudragit L-30D-55®, em leito de jorro, relacionando os aspectos qualitativos do recobrimento com a resistência a dissolução pelo estudo do processo de dissolução *in vitro*.

MATERIAL E MÉTODOS

O extrato seco de quebra pedra (*Phyllanthus niruri* L.) foi adquirido na YOD Comércio de Produtos Naturais LTDA, na forma de pó fino (coloração parda clara, odor característico e higroscópico) obtido em spray dryer por extração em água da planta inteira.

Os grânulos de quebra-pedra usados nos experimentos de recobrimento foram preparados por via úmida, segundo procedimento descrito por Prista *et al.* (1981), usando o extrato seco de quebra-pedra e polivinilpirrolidona (PVP) K-30. Os grânulos foram preparados de acordo com a formulação apresentada na Tabela 1.

Tabela 1. Formulação usada na preparação dos grânulos

MATERIAL	% (m/m)
Extrato seco de quebra-pedra	75
Polivinilpirrolidona K-30	25

A fase úmida foi preparada pela mistura de 75% de extrato e 10% de PVP-K30. Após homogeneização foi umedecido com uma solução alcoólica de PVP-K30, a 15%, até a obtenção da consistência desejada. Em seguida passou-se essa mistura na peneira com abertura de 3,35 mm. A mistura foi pré-seca por 20 minutos em estufa com circulação de ar, à temperatura de 60°C. A mistura pré-seca foi novamente passada na peneira, para a obtenção dos grânulos, e submetida a uma secagem durante 24 horas, em estufa a 40°C. O material obtido apresentou distribuição granulométrica de 1,7 à 3,35 mm, tamanho esse indicado para uso em leito de jorro.

A suspensão de recobrimento, cuja composição esta mostrada na Tabela 2, foi constituída de Eudragit L-30D-55®, talco, dióxido de titânio, estearato de magnésio, citrato de trietila, polietilenoglicol como plastificante, corante e água destilada, tendo uma concentração de sólidos de 12%. Esta suspensão foi escolhida com base no trabalho realizado por (SILVA, O.S, 2003), que utilizou à mesma formulação no recobrimento de celulose MICROCEL em leito fluidizado, obtendo um recobrimento uniforme e total das partículas.

O secador de leito de jorro, utilizado no processo de recobrimento, é mostrado na Figura 1. O leito é constituído de uma base cônica de acrílico, com ângulo interno de 60°, acoplada a uma coluna cilíndrica, também em acrílico, com diâmetro interno de 15 cm e 45 cm de altura. O diâmetro do orifício de entrada é de 3,0 cm. O ar de secagem é fornecido ao sistema por um soprador (1) aquecido por um conjunto de resistências (3). A vazão do ar na entrada é medida por um rotâmetro (2) e controlada por uma válvula (4). A pressão dentro do leito é medida por um manômetro diferencial em U (15). A suspensão de recobrimento (8) é transportada por uma bomba peristáltica (9) até o bico atomizador de duplo fluido (7) e uma linha de ar comprimido (10) fornece ar ao bico atomizador sendo, a pressão do ar medida por um manômetro de Bourdon (12) e a vazão controlada por uma válvula (11).

No início do processo de recobrimento o compressor fornecia ar aquecido ao sistema até a temperatura desejada.

Tabela 2. Composição da suspensão de recobrimento.

Reagentes	(%) em massa
Eudragit®	16,7
PEG 6000	0,8
Citrato de trietila	0,5
Estearato de magnésio	1,0
Talco	2,8
Dióxido de titânio	1,2
Corante	0,8
Água	76,3

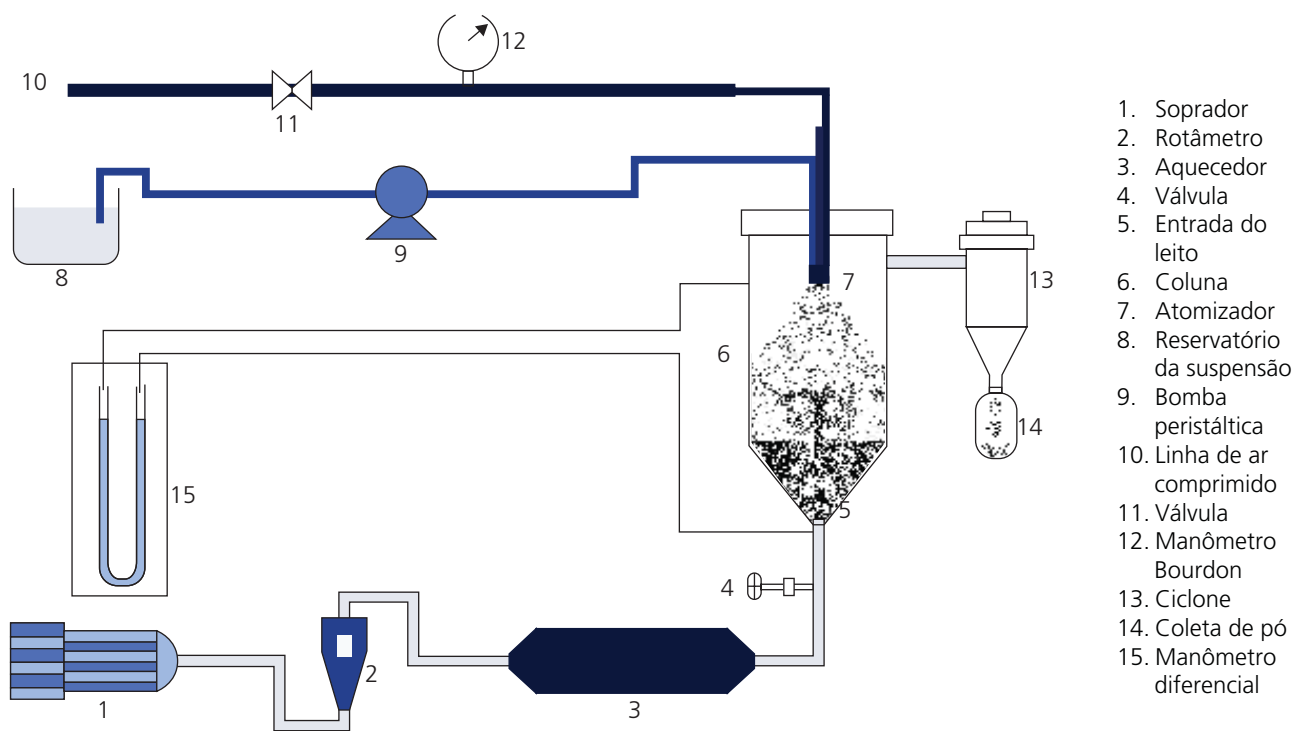


Figura 1. Esquema experimental do secador de leite de jorro.

Estabilizada a temperatura do leite, o equipamento era então desligado e a carga era colocada dentro da coluna. O equipamento era ligado novamente e a velocidade de trabalho ajustada de modo a oferecer um jorro estável. Na etapa seguinte, a atomização da suspensão de recobrimento sobre o leite de partículas, a vazão era ajustada no valor pré-estabelecido. Ao chegar ao bico atomizador, a suspensão de recobrimento entrou em contato com a corrente de ar comprimido, ocorrendo à pulverização da suspensão sobre o leite de partículas. Após o recobrimento as partículas ficavam jorrando por 10 minutos para redução da umidade das mesmas, evitando o empacotamento e facilitando a retirada do material. Considerou-se como o fim do processo de recobrimento quando 0,5 kg de suspensão foi totalmente alimentado sobre o leite de partículas. As condições de operação do leite de jorro estão mostradas na Tabela 3.

A observação da qualidade do recobrimento foi realizada através de um microscópio óptico, Estereomicroscópio Olympus SZX9, com ampliação de até 50X. A qualidade era avaliada observando-se a superfície dos grânulos de quebra pedra recobertos, analisando o formato das partículas, a existência de fissuras ou furos no filme de recobrimento e a uniformidade da cor.

Objetivando avaliar a qualidade do recobrimento quanto à liberação gastro-entérica, os grânulos revestidos de quebra-pedra foram submetidos a ensaios de liberação *in vitro*. Esta planta tem em sua composição compostos fenólicos como os flavonóides e taninos, então tomou-se como padrão para

acompanhamento da qualidade do recobrimento a liberação de flavonóides totais (RODRIGUES, 2006).

O teste de dissolução foi realizado como descrito na Farmacopéia Americana (USP, 2005), (método da pá, rotação de 100 rpm, temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) para avaliação de formas farmacêuticas de liberação gastro-resistentes.

Os perfis de liberação foram obtidos em um aparelho de dissolução Nova Ética, com seis cubas. Aliquotas de 5 mL, do meio de dissolução, foram retiradas nos tempos 30, 60, 120, 125, 130, 140 e 165 minutos, sendo imediatamente repostos os volumes retirados. A quantificação do teor de flavonóides no meio de dissolução foi realizada por espectrofotometria UV-visível, utilizando o comprimento

Tabela 3. Condições operacionais usadas nos experimentos de recobrimento dos grânulos de quebra-pedra.

Condições Operacionais	Valores
Carga de partículas (g)	400,00
Altura do bico atomizador (cm)	1,00
Velocidade do ar na entrada do secador (m.s^{-1})	0,69
Pressão de atomização (bar)	0,50 – 1,5
Vazão da suspensão de recobrimento (g.min^{-1})	6,00 – 12,00
Temperatura do ar de secagem ($^{\circ}\text{C}$)	50,00 – 70,00
Tamanho das partículas (mm)	1,70 – 3,35

de onda de 425 nm. A curva de calibração para quantificar o teor de flavonóides nas amostras estudadas foi feita com quercetina, substância utilizada como padrão para este princípio ativo (MARKOM *et al*, 2006).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos qualitativos do grânulo de quebra pedra recoberto

Segundo Rocha (2006), a importância da análise da qualidade do recobrimento reside no fato de que um recobrimento uniforme, ou seja, um recobrimento onde toda a superfície do grânulo se encontra homogêaneamente recoberta pelo filme sem a presença de fissuras ou qualquer outra falha comumente encontrada em alguns recobrimentos mais



Figura 2. Imagem do grânulo de quebra pedra sem recobrimento (25 X).

tradicionais, deverá teoricamente apresentar uma maior resistência a ações de degradação química e física.

Logo um fator muito importante para uma primeira avaliação da qualidade do recobrimento foi à análise da superfície dos grânulos antes e após a ação de recobrimento, onde visualmente pode-se estimar não só a uniformidade do depósito, como a espessura da camada depositada. Na Figura 2, tem-se o grânulo sem o recobrimento onde se observa que ele não possui forma geométrica bem definida, sua superfície é bastante irregular e de aspecto esponjoso. Esse mesmo aspecto foi observado por Silva *et al* (2006) quando analisou grânulos de Diclofenaco de Sódio sem recobrimento. Para essa micrografia a partícula foi escolhida aleatoriamente, além disso outras partículas sem recobrimento também foram fotografadas apresentando contornos bastante semelhantes.

Na Figura 3(a), quando se analisa as superfícies das partículas recobertas observa-se uma diminuição substancial da porosidade da superfície. Essa mudança no aspecto esponjoso da partícula contribui para confirmar a eficiência do recobrimento pela técnica utilizada, pois a superfície passa a se apresentar mais homogênea. As imagens mostram a boa aparência das partículas recobertas, apresentando uma coloração homogênea, conferindo desta forma, uma estética mais agradável ao produto final indicando, também, o recobrimento de toda a superfície das partículas. Esse fato pode também ser observado na Figura 3(b), onde um corte transversal da partícula destaca a uniformidade da película do recobrimento por toda a sua superfície.

Observa-se também que o recobrimento pela técnica de leite de jorro, além da uniformidade, forma uma película com uma espessura considerável, o que contribui para resistência da partícula à dissolução em meios com pH ácido.

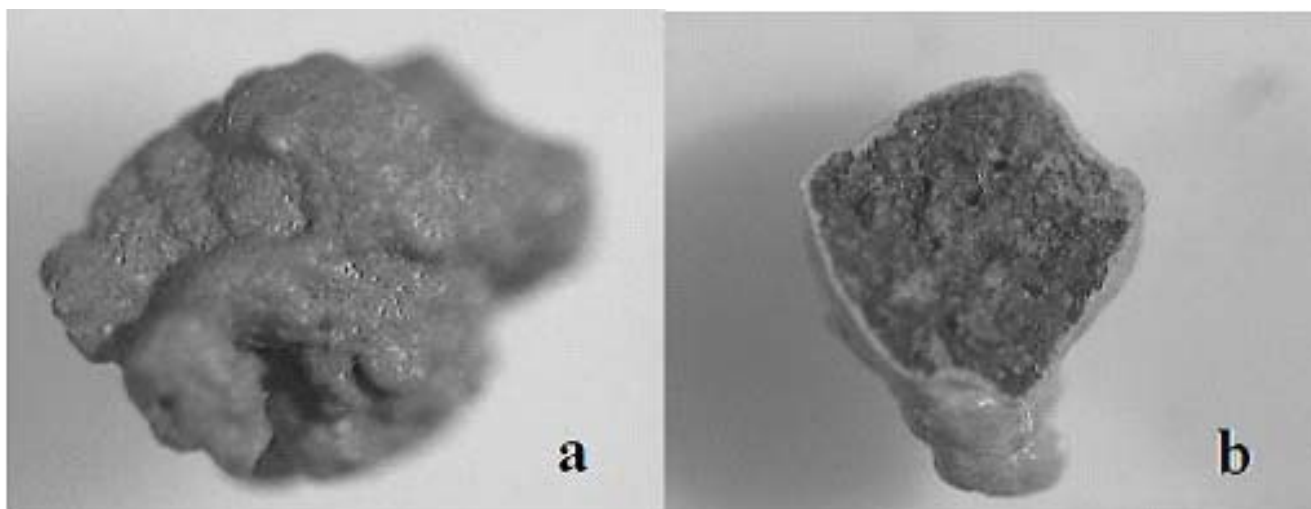


Figura 3. Imagem das partículas recobertas por leite de jorro (25X): (a) uniformidade do recobrimento de um grânulo e (b) corte transversal de um grânulo recoberto.

Cinética de liberação de flavonóides

As Figuras 4, 5 e 6 apresentam as curvas correspondentes aos resultados dos testes de dissolução de flavonóides contidos nos grânulos de quebra-pedra, em meio ácido e meio básico, simulando o comportamento dos meios gástricos e entéricos, respectivamente.

Observando-se as figuras, verifica-se que a quantidade de flavonóides totais liberados pelos grânulos não revestidos, em meio ácido, foi maior que para os grânulos recobertos, o mesmo acontecendo em meio básico. É importante relatar que os grânulos de quebra-pedra não recobertos apresentaram uma cinética própria de liberação do princípio ativo,

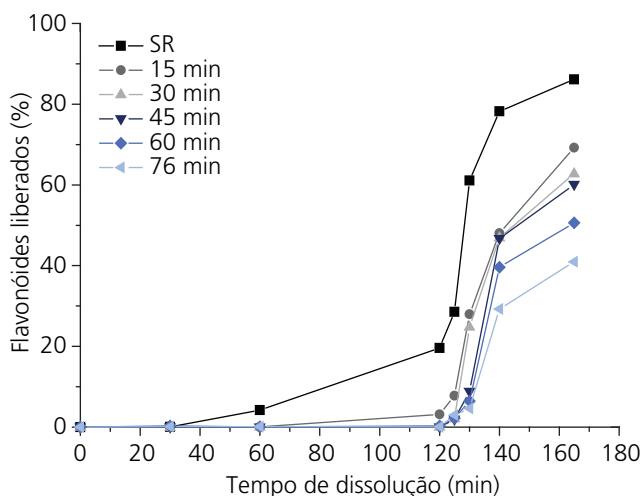


Figura 4. Percentual de flavonóides liberado do grânulo de quebra-pedra não recoberto (SR) e recoberto, em função do tempo de dissolução, no experimento com condições operacionais: P_{at} : 1,5 bar; W_s : 6,0 g/min; T_{ar} : 70°C.

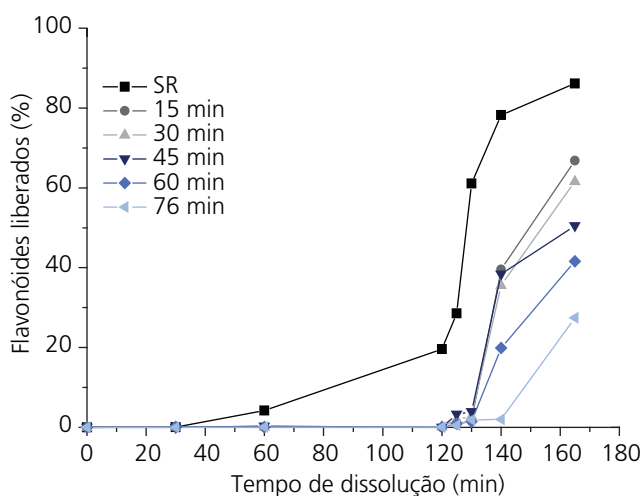


Figura 5. Percentual de flavonóides liberado do grânulo de quebra-pedra não recoberto (SR) e recoberto, em função do tempo de dissolução, no experimento com condições operacionais P_{at} : 1,0 bar; W_s : 9,0 g/min; T_{ar} : 60°C.

mesmo sem haver coberturas, pois para determinação de flavonóides totais foi necessário que o grânulo fosse submetido à agitação em solução alcoólica, por no mínimo duas horas, para que houvesse uma máxima liberação possível dos flavonóides totais. Justifica-se, desta forma, a liberação próxima a 20 % do total contido na amostra nos 120 minutos iniciais de dissolução.

As curvas nas Figuras 4 e 5, mostram que a percentagem de flavonóides liberada tende a reduzir com o aumento do ganho de massa do grânulo, ou seja, com tempo maior de revestimento esse fato também foi observado por (BORINI et al., 2009) que trabalhou com recobrimento de Paracetamol ou *acetaminofeno* (N-acetil-p-aminofenol). O percentual de flavonóides liberado para o ensaio realizado com pressão de 1,5 bar, 6,0 g/min de vazão de suspensão de recobrimento e temperatura igual a 70°C foi de aproximadamente 70 %, para um tempo de recobrimento de 15 minutos. No ensaio onde a pressão foi de 1,0 bar, vazão de suspensão de 9,0 g/min e temperatura de 60°C a quantidade máxima liberada foi próxima de 65%, para 15 minutos de recobrimento. Para esses experimentos têm-se valores de eficiência de recobrimento de 40,8% e 63,0%, respectivamente, mostrando que, nestes casos, quanto maior a eficiência de recobrimento menor será a quantidade liberada para um mesmo tempo de processo. O mesmo comportamento foi observado para os outros tempos de revestimento. No entanto, espera-se que o princípio ativo não seja liberado nas duas horas iniciais da dissolução, ou seja, no meio ácido, e que no meio básico seja dissolvido a maior quantidade de flavonóides possível.

A Figura 6 ilustra o comportamento da cinética de dissolução para o ensaio cuja pressão foi de 0,5 bar, 6,0 g/min

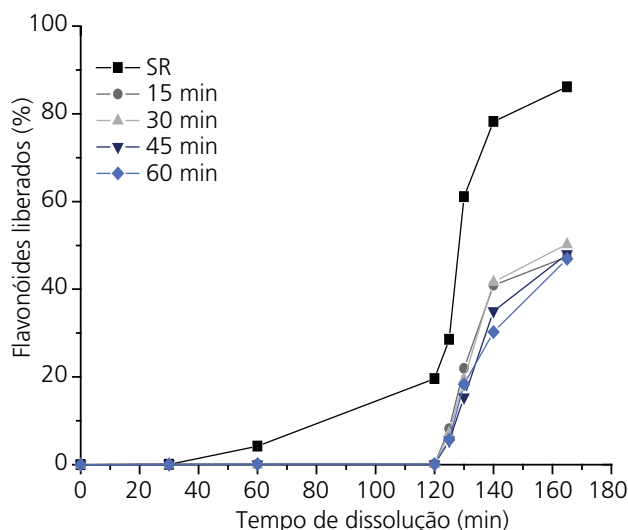


Figura 6. Percentual de flavonóides liberado do grânulo não recoberto (SR) e recoberto, em função do tempo de dissolução, no experimento com condições operacionais P_{at} : 0,5 bar; W_s : 6,0 g/min; T_{ar} : 50°C.

de vazão de suspensão de recobrimento e temperatura de 50°C onde a eficiência obtida foi de 93,2%. Neste experimento, a liberação só foi iniciada aos 120 minutos, logo após a elevação do pH do meio, o que mostra a resistência a transferência de massa de flavonóides, dada pelo revestimento ao meio ácido. Observa-se, ainda, que a quantidade máxima de flavonóides liberada no meio básico, em torno de 50 %, independe do tempo de revestimento dentro da faixa estudada. Esse comportamento evidencia que nem sempre uma máxima eficiência de recobrimento corresponde a um sistema que atenda ao princípio de uma liberação satisfatória de comportamento gastro-resistente. Esse fato demonstra a necessidade de uma otimização no processo de recobrimento que venha responder qual o percentual de filme necessário pra promover uma liberação dentro de parâmetros farmacologicamente aceitáveis.

Se observarmos o comportamento da cinética de dissolução para os grânulos recobertos, nas diferentes condições operacionais de pressão de atomização (Pat), vazão de suspensão (WS) e temperatura do ar de secagem (°C) fica evidenciado que, nos 120 minutos iniciais, praticamente não houve liberação do princípio ativo, logo após a elevação do pH do meio ocorre a liberação em torno de 45% dos flavonóides totais, o que mostra a resistência a transferência de massa dada pelo revestimento no meio ácido. O tempo de revestimento nos três ensaios foi de 60 minutos.

Observações visuais, durante a realização dos ensaios de dissolução, identificaram que os grânulos de quebra-pedra não recobertos são dissolvidos, logo nos primeiros minutos de dissolução. Os grânulos com 15 minutos de recobrimento apresentaram uma liberação crescente a partir de 30 minutos de dissolução. Já os grânulos com tempo de recobrimento

maiores, durante as primeiras duas horas, praticamente não sofrem degradação, apenas apresentam um leve inchaço e perderam parcialmente a coloração. Imediatamente após a mudança de pH para meio básico, os grânulos se desintegram deixando apenas um pó com coloração branca no fundo das cubas, provavelmente, o PVP-K30 utilizado na granulação.

CONCLUSÃO

O recobrimento pela técnica de leito de jorro forma uma película uniforme com uma espessura razoável, o que contribui para resistência da partícula à ação do meio e essa resistência é proporcional ao tempo do recobrimento.

Os resultados da dissolução confirmaram a eficácia do uso do leito fluidizado para a aplicação de revestimento entérico de grânulos de quebra pedra o granulado com uma composição baseada em uma suspensão polimérica de Eudragit® de forma contínua, utilizando a dinâmica do leito de jorro nas condições propostas.

A cinética de dissolução mostra que o grânulo sem revestimento libera flavonóides no meio ácido, quando o meio estomacal é simulado, fato que não é desejado já que a maior absorção de princípio ativo ocorre no intestino. Assim, os resultados obtidos demonstram a viabilidade do processo de recobrimento de grânulos de quebra-pedra utilizando o leito de jorro.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq, SEBRAE e BNB.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, C.; ROCHA, S. C. S. & RAZERA, L. F. Recobrimento polimérico, germinação e vigor de sementes de brócolos. *Sci. agric. (Piracicaba, Braz.)*. 62 (3): 221-226, 2005.
- BORINI, G. B.; ANDRADE, T. C. & FREITAS, L. A. P. Hot melt granulation of coarse pharmaceutical powders in a spouted bed. *Powder Technol.*, 189 (1): 250-527, 2009.
- BUNHAK, E.J.; MENDES, E. S.; PEREIRA, C. N. et al. Influência do sulfato de condroitina na formação de filmes isolados de polimetacrilato: avaliação do índice de intumescimento e permeabilidade ao vapor d'água. *Quím. Nova*, 30 (2): 312-317, 2007.
- CIMANGA, R. K.; LUYINDULA, N.; TONA, L. et al. In vitro antiplasmodial activity of culture extracts and fractions from fresh apical stems of *Phyllanthus niruri* L. *Journal of ethnopharmacology*, 95(1): 399 – 404, 2004.
- CORAL, C. T. **Comunicação Pessoal**. Gerente de tecnologia da GALENA – Química e Farmacêutica, Campinas-SP, 2004.
- DONIDA, M. W. **Recobrimento polimérico de uréia em leito de jorro bidimensional**. 2000. 119p. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Faculdade de Engenharia Química – UNICAMP. Campinas.
- ESTRELA, E. *apud* JÚNIOR, J. O. C. S & PEREIRA, N. L. Avaliação da permeabilização in vitro de

- gel fitoterápico contendo extrato seco por nebulização de *Shymphytum officinale* L. *Rev. Bras. Farm.*, 90(1): 03-09, 2009.
- MARTINS, G. Z. & OLIVEIRA, W. P. Utilização do leite de jorro para a aplicação de revestimento entérico em cápsulas gelatinosas duras. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 39(3): 299-307, 2003.
- MARKOM, M.; HASAN, M.; DAUD, W. R. W. et al. Extraction of hydrolysable tannins from *Phyllanthus niruri* Linn.: effects of solvents and extraction methods. *Separation and purification technology*, 52(1): 497 – 486, 2006.
- NASCIMENTO, J. E.; MELO, A. F. M.; LIMA e SILVA, T. C. et al. Estudo fitoquímico e bioensaio toxicológico frente a larvas de *Artemia salina* Leach. de três espécies medicinais do gênero *Phyllanthus* (*Phyllanthaceae*). *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, 29(2): 145-150, 2008.
- NITZ, M. Fluidodinâmica, secagem e recobrimento em leite pulso-fluidizado. 2006. Tese de Doutorado - Faculdade de Engenharia Química – UNICAMP. Campinas.
- PAULO FILHO, M.; ROCHA, S. C. S. & LISBOA A. C. L. Modeling and experimental analyses of polydispersed particles coating in spouted-bed. *Chemical engineering and processing*, 45(1): 965-972, 2006.
- PRISTA, L. N.; ALVES, A. C. & MORGADO, R. *Pharmaceutical technology*, 5(1). Portugal: Calouste Gulbenkian Foundation, 1981.
- ROCHA, A. P. T.; ARAÚJO, S. W. C.; SILVA, V. S. et al. Coating and drying of phytotherapeutic extract in spouted bed. 15th International Drying Symposium. *Trabalho completo*, Budapest, 2006.
- RODRIGUES, P. Centro de Pesquisa - UEMG/Lavras. Disponível em: <<http://www.ciagri.usp.br/planmedi/quebra-pedra.html>> Acesso 01 jun. 2006.
- SILVA, S. R.; SOUZA, C. R. F.; OLIVEIRA, W. P. et al. *In Vitro* Dissolution Studies of Sodium Diclofenac Granules Coated with Eudragit L-30D-55® by Fluidized-Bed System no Query. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 32(1): 1-7, 2006.
- SILVA, S. R.; BUILTRÓN, X.; OLIVEIRA, L. H. et al. Plantas medicinais do Brasil: aspectos gerais sobre legislação e comércio. Brasília: TRAFFIC, 2001.
- SILVA, O. S. Desenvolvimento do processo de recobrimento e secagem de microgrânulos em leite fluidizado. 2003. Tese de Doutorado - Faculdade de Engenharia Química – UNICAMP. Campinas.
- UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP), 28. ed. Rockville: The United States Convention, 2005. 3187 p.

Recebido em: 24/03/2010.

Revisado em: 22/06/2010 e 13/08/2010.

Aceito em: 25/08/2010.

Correspondência:

Robelsa de Fátima Vasconcelos
robelsapl@gmail.com