

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Acorn flour suitability as an excipient for the manufacturing of pharmaceutical solid dosage forms

Nelson Manuel Fernandes Casimiro

Trabalho de Campo orientado pelo Professor Doutor João Almeida
Lopes, Professor Auxiliar

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2023

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



**Acorn flour suitability as an excipient for
the manufacturing of pharmaceutical solid
dosage forms**

Nelson Manuel Fernandes Casimiro

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Trabalho de Campo orientado pelo Professor Doutor João Almeida
Lopes, Professor Auxiliar

2023

Resumo

Nos últimos anos tem existido um maior investimento e enfoque na sustentabilidade dos produtos, utilizando para isso recursos naturais e/ou endógenos dos países, devido a existirem algumas culturas que não são rentabilizadas, apesar dos dados existentes relativamente ao seu potencial para a saúde. O uso da bolota é referenciado ao longo da história mas, nos dias de hoje, é utilizada essencialmente para alimentação animal e não é totalmente aproveitada. A farinha de bolota tem sido estudada para verificar o seu potencial na área alimentar, por exemplo, como substituta de farinhas com glúten. A farinha de bolota de azinheira é composta maioritariamente por amido (cerca de 50%), tem uma percentagem elevada de gorduras (cerca de 10%), sendo, essencialmente, ácidos gordos insaturados, nomeadamente, ácido oleico e o ácido linoleico. Desenvolveram-se 6 formulações para uma forma farmacêutica sólida para administração oral que incorporasse a farinha de bolota como excipiente farmacêutico. As formulações foram ajustadas na quantidade de farinha de bolota e de celulose microcristalina. Devido às características das misturas obtidas foi necessário proceder à granulação dos pós por granulação por via húmida em leito fluidizado. As fórmulas que continham HPMC não formaram grânulos contrariamente às que continham PVP. A partir das fórmulas que continham PVP, foi possível obter comprimidos, sendo que os comprimidos obtidos a partir da formulação 2 e da formulação 3 apresentaram valores de dureza dentro da gama utilizada na indústria farmacêutica. A uniformidade de massa dos comprimidos estava conforme nas 3 formulações mas a friabilidade não estava conforme em nenhuma delas. A formulação 1 apresentou uma desagregação superior relativamente às formulações 2 e 3.

Palavras-chave: Farinha de bolota; Excipiente; Granulação; Leito fluidizado; Comprimidos

Abstract

In recent years, there has been greater investment and commitment to the sustainability of products, using natural and/or endogenous resources in countries, due to the fact that there are some crops that are not profitable, despite existing data regarding their health potential. The use of acorns is referenced throughout history, but currently it is used essentially for animal feed and is not fully explored. Acorn flour has been studied to verify its potential in the food industry, for example, as a substitute for gluten-containing flours. Holm oak flour is mainly composed of starch (about 50%), has a high percentage of fat (about 10%), being essentially unsaturated fatty acids, namely oleic acid and linoleic acid. 6 formulations were developed for a solid pharmaceutical form for oral administration that incorporated acorn flour as a pharmaceutical excipient. The formulations were adjusted in the amount of acorn flour and microcrystalline cellulose. Due to the characteristics of the mixtures obtained, it was necessary to granulate the powders by fluidized-bed wet granulation. Formulas containing HPMC did not form granules unlike those containing PVP. From the formulas that contained PVP, it was possible to obtain tablets. The tablets obtained from formulation 2 and formulation 3 presented hardness values within the range used in the pharmaceutical industry. The mass uniformity of the tablets was compliant in the 3 formulations but the friability was not compliant in any of them. Formulation 1 showed higher disintegration time compared to formulations 2 and 3.

Keywords: Acorn flour; Excipient; Granulation; Fluidized-bed; Tablets

Agradecimentos

Um especial agradecimento ao professor João Almeida Lopes por todo o apoio, orientação, disponibilidade, paciência, opiniões, soluções e conhecimento transmitido.

Agradeço principalmente à minha família pelo apoio e dedicação e também aos meus amigos pela sua paciência, companheirismo, apoio e confiança.

Abreviaturas

HPMC – Hidroxipropilmetilcelulose

PVP – Polivinilpirrolidona

Índice:

1	Introdução	7
1.1	Farinha de bolota.....	7
1.2	Granulação em leite fluidizado	7
1.3	Distribuição do tamanho de partícula	8
1.4	Compressão.....	8
2	Objetivos	10
3	Materiais e métodos	11
3.1	Matérias-primas	11
3.2	Formulações	11
3.3	Mistura, granulação e secagem	12
3.4	Compressão	13
4	Resultados e discussão	14
4.1	Formulações com HPMC.....	14
4.2	Formulações com PVP.....	14
4.3	Compressão.....	15
5	Conclusões	20
	Referências Bibliográficas	22
	Anexos	23
A1.	Ficha técnica da farinha de bolota	23

Índice de Figuras:

Figura 1 – Granulado final da formulação 1 com HPMC.....	14
Figura 2 – Granulado final da formulação 3 com PVP.....	15
Figura 3 - Mistura final da formulação 1 com PVP.....	15
Figura 4 - Comprimidos da formulação 1 com PVP.....	16

Índice de Tabelas:

Tabela 1 - Formulações contendo HPMC como agregante	11
Tabela 2 - Formulações contendo PVP como agregante	12
Tabela 3 - Valores de dureza dos comprimidos obtidos a partir das formulações com PVP	16
Tabela 4 - Valores de friabilidade dos comprimidos obtidos a partir das formulações com PVP	17
Tabela 5 - Valores de desagregação dos comprimidos obtidos a partir das formulações com PVP	17
Tabela 6 – Ensaio de uniformidade de massa dos comprimidos obtidos	18

1 Introdução

1.1 Farinha de bolota

Nos últimos anos tem existido um maior investimento e enfoque na sustentabilidade dos produtos, utilizando para isso recursos naturais e/ou endógenos dos países, porque existem algumas culturas que não são rentabilizadas, apesar de existirem dados do seu potencial para a saúde(1–3). O uso de bolota é referenciado ao longo da história mas, nos dias de hoje, é utilizada essencialmente para alimentação animal e não é totalmente aproveitada(1–3). A bolota é o fruto obtido das árvores do género *Quercus*, sendo a azinheira uma das mais relevantes do ecossistema florestal do mediterrâneo(1–3). *Quercus rotundifolia* também é conhecida como *Quercus ilex* subsp. Ballota ou *Quercus ilex* subsp. Rotundifolia, sendo originais e abundantes no Sul da Europa(1–3).

A farinha de bolota tem sido estudada para verificar o seu potencial na área alimentar, por exemplo, como substituta de farinhas com glúten(1–3). A farinha de bolota de azinheira é composta maioritariamente por amido (cerca de 50%), tem uma percentagem elevada de gorduras (cerca de 10%), sendo, essencialmente, ácidos gordos insaturados, nomeadamente, ácido oleico e o ácido linoleico(1–3). É rica em fibra, vitamina E, carotenóides, clorofilas e compostos fenólicos, tendo uma elevada atividade antioxidante(1–3). Alguns dos compostos fenólicos presentes nas bolotas de azinheira demonstraram efeitos anti-inflamatórios e anti-asma, na prevenção da obesidade, demência e doenças hepáticas(1–3). Adicionalmente, a farinha de bolota tem potencial para ser utilizada em alimentos funcionais e produtos farmacêuticos, principalmente a farinha obtida com bolotas de azinheira do sul da Europa, dado terem um perfil mais doce, devido à menor concentração de taninos, comparativamente com outras espécies(1–3).

1.2 Granulação em leito fluidizado

A granulação consiste num processo onde os pós são transformados em grânulos, ou seja, transformam-se em estruturas com um tamanho de partícula maior(2,4,5). O processo de granulação é aplicado para melhorar as propriedades das substância ativas e dos excipientes, como o escoamento, compressibilidade, uniformidade ou compatibilidade(5). Habitualmente, o processo de granulação pode ocorrer por via

húmida (implica a utilização de solução de granulação), via seca (sem recurso a solução de granulação) ou por fusão(2,4,5).

A granulação por via húmida tem as seguintes etapas: mistura, granulação propriamente dita, secagem e calibração(2,4,5). Na fase de mistura, as matérias-primas a granular são misturadas de forma a garantir que o granulado obtido será uniforme(2,4,5). Na fase seguinte, é adicionada a solução de granulação, onde se formam filmes da solução sobre a superfície dos pós, contribuindo para a formação de pontes líquidas entre as partículas que são obtidas devido às forças interfaciais à superfície do grânulo e da pressão capilar negativa existente no interior dos espaços que contém a solução de granulação (estado capilar)(5). O estado capilar é o ponto da fase de granulação onde os grânulos húmidos tem a máxima resistência(2,5). A fase de secagem consiste na evaporação do excesso de solvente de granulação utilizado(2,4,5).

A granulação por via húmida em leito fluidizado apresenta a vantagem de ser possível realizar as operações de mistura, granulação e secagem num único equipamento(2,4). O leito fluidizado é mantido pelo fluxo de ar que é introduzido através da rede inferior da cuba de granulação e o filtro de mangas impede que as partículas sejam arrastadas pelo fluxo de ar para o exterior(4). A solução de granulação é aplicada por atomização, podendo ocorrer no topo da cuba ou tangencialmente à cuba(4).

1.3 Distribuição do tamanho de partícula

A classificação granulométrica de pós por tamisação é um método farmacotécnico descrito em Farmacopeia e consiste na utilização de um conjunto de tamises para aferir a ténuidade dos pós(6). Outra metodologia é utilização de difração por laser que mede a variação angular da intensidade da luz difundida por um feixe de laser em partículas dispersas num dado meio. Os dados recolhidos são tratados com base na teoria de difusão da luz de Mie, que considera que o tamanho das partículas é equivalente a uma esfera de volume equivalente(7).

1.4 Compressão

A compressão consiste na aplicação de uma força mecânica aos pós, traduzindo-se na compactação e consolidação de um sistema bifásico pó-gás aquando da aplicação dessa força(5). A compressão consiste na redução do volume dos pós pelo deslocamento da fase gasosa e consolidação consiste no aumento da força mecânica resultante das

interações partícula-partícula, traduzindo-se num fenómeno designado por soldadura(5). O processo de compressão é afetado por alguns fatores, como a presença de contaminantes à superfície do material e pela distância entre partículas(5). Contudo, a aplicação de forças elevadas na maioria dos sólidos, são suficientes para ultrapassar o limite de elasticidade, resultado na obtenção de superfícies sem contaminantes e permitindo o processo de soldadura entre partículas(5).

A avaliação da energia envolvida na compactação permite perceber qual a energia necessária a aplicar para realizar o trabalho mecânico e qual o impacto que essa energia terá no produto (podendo levar á sua destruição), sendo uma avaliação essencial para o dimensionamento de equipamentos e para definição de fórmulas, de modo a conseguir-se obter os produtos utilizando a menor quantidade de energia possível(5). A energia total aplicada na compressão de pós, ou seja, o trabalho total, traduz-se na área sob a curva da relação entre a força aplicada e a distância percorrida pelo punção superior(5).

Quanto aos equipamentos, as máquinas de compressão podem ser de excêntrico ou rotativas. Algumas das diferenças consistem na ausência de pré-compressão e a existência de apenas uma estação de compressão (punção superior, punção inferior e matriz) nas máquinas de excêntrico(5).

2 Objetivos

Este trabalho teve como objetivo geral a obtenção de uma forma farmacêutica sólida para administração oral que incorporasse a farinha de bolota como excipiente farmacêutico. Deste modo, será necessário realizar um conjunto de formulações teóricas e proceder à preparação destas para obtenção de um granulado, através de granulação por via húmida, para ser comprimido posteriormente.

3 Materiais e métodos

3.1 Matérias-primas

A farinha de bolota foi adquirida à empresa Terrius Food & Tourism, Lda. É composta por 100% de farinha de bolota obtida a partir de bolota de azinheira descascada (*Quercus rotundifolia* | *Quercus ilex*), seca em estufa e levemente tostada. Os 2,5kg do lote 010222 vieram acondicionados em balde. A ficha técnica do produto encontra-se no Anexo 1. A celulose microcristalina (Avicel PH 101) foi adquirida à Sigma-Aldrich. A cafeína anidra foi adquirida à Carlo Erba. A hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) foi adquirida à Alfa Aesar. A polivinilpirrolidona K30 (PVP) foi adquirida à Guinama S.L.U. A sílica coloidal e o estearato de magnésio foram adquiridos à Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

3.2 Formulações

Foram delineados dois conjuntos de fórmulas, diferindo no agregante utilizado. Na tabela 1 encontram-se as formulações com HPMC e na tabela 2 as formulações com PVP.

Tabela 1 - Formulações contendo HPMC como agregante

Matérias-primas	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3
Farinha de bolota	283,50 g	202,50 g	121,50 g
Celulose microcristalina	121,50 g	202,50 g	283,50 g
Cafeína anidra	50,00 g	50,00 g	50,00 g
HPMC	25,00 g	25,00 g	25,00 g
Sílica coloidal	10,00 g	10,00 g	10,00 g
Estearato de magnésio	10,00 g	10,00 g	10,00 g
Água	300 mL	300 mL	300 mL
Etanol 96%	300 mL	300 mL	300 mL
Total	500,00 g	500,00 g	500,00 g

Tabela 2 - Formulações contendo PVP como agregante

Matérias-primas	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3
Farinha de bolota	304,50 g	217,50 g	130,50 g
Celulose microcristalina	130,50 g	217,50 g	304,50 g
Cafeína anidra	20,00 g	20,00 g	20,00 g
PVP K30	25,00 g	25,00 g	25,00 g
Silica coloidal	10,00 g	10,00 g	10,00 g
Estearato de magnésio	10,00 g	10,00 g	10,00 g
Água	300 mL	300 mL	300 mL
Etanol 96%	300 mL	300 mL	300 mL
Total	500,00 g	500,00 g	500,00 g

3.3 Mistura, granulação e secagem

Foi utilizado um granulador de leito fluidizado (Glatt GmbH, Alemanha) para realizar a mistura, granulação por via húmida e secagem.

A fase de mistura durou 5 minutos, o *set-point* para a temperatura do ar de entrada foi de 45°C, os filtros sacudidos de forma automática e o débito do ar de entrada foi ajustado consoante as características dos pós, de modo a obter uma fluidização adequada. A farinha de bolota foi calibrada por uma rede com uma abertura de malha de 1,0mm.

Na fase de granulação, o *set-point* para a temperatura do ar de entrada foi de 35°C, os filtros sacudidos de forma automática, o débito do ar de entrada foi ajustado consoante as características dos pós, de modo a obter um fluidização adequada, o débito da bomba peristáltica foi ajustado para 45 rpm (cerca de 25mL/minuto) e a pressão do bico de aspersão foi definida para 1,5 bar. Para preparação da solução de granulação, o agregante utilizado foi dissolvido em 150 mL de etanol, tendo-se adicionado

posteriormente 150 mL de água e homogeneizado. Após esgotamento desta solução durante a granulação, adicionou-se mais 300 mL de solução etanol:água (1:1).

Na fase de secagem, o *set-point* para a temperatura do ar de entrada foi de 60°C, os filtros sacudidos de forma automática, o débito do ar de entrada foi ajustado consoante as características dos pós, de modo a obter uma fluidização adequada, terminando o processo assim que a temperatura do ar de saída fosse de 30°C.

Após a granulação, procedeu-se à adição e mistura manual da sílica coloidal e do estearato de magnésio para obtenção da mistura final.

3.4 Compressão

Os granulados obtidos foram comprimidos utilizando uma máquina de compressão excêntrica (Korsch). Foi utilizado um jogo de punções redondo biconvexo de 12mm de diâmetro. Devido a condicionamentos mecânicos do equipamento, não foi possível ajustar os parâmetros da máquina (posição do punção inferior e força de compressão), tendo-se utilizado a máquina com os parâmetros presentes no momento. A dureza dos comprimidos foi determinada utilizando um durómetro (Erweka).

4 Resultados e discussão

4.1 Formulações com HPMC

As formulações que continham HPMC como agregante não funcionaram, devido à ausência de grânulos no fim do processo de granulação aplicado. Repetiram-se os ensaios em dias diferentes por forma a garantir que a ausência de grânulos não se devia a algum problema com o equipamento de granulação de leito fluidizado. Na figura 1 encontra-se o resultado final da granulação de um desses lotes.



Figura 1 – Granulado final da formulação 1 com HPMC

4.2 Formulações com PVP

Dado que as formulações que continham HPMC como agregante não funcionaram, avançou-se para a substituição direta deste por PVP. A redução da quantidade de cafeína deveu-se a constrangimentos de disponibilidade desta matéria-prima. Cada um dos lotes das formulações que continham PVP resultaram na obtenção de granulado no final do processo de granulação. Na figura 2 encontra-se o resultado final da granulação da fórmula 3 e na figura 3 a mistura final da fórmula 1. Com a obtenção de granulado no conjunto de formulações que contém PVP, podemos utilizar as cápsulas de gelatina dura como forma farmacêutica para administração do mesmo.



Figura 2 – Granulado final da formulação 3 com PVP



Figura 3 - Mistura final da formulação 1 com PVP

4.3 Compressão

Os granulados obtidos do conjunto de formulações que continham PVP foram comprimidos. Na figura 4 pode-se observar os comprimidos obtidos a partir de formulação 1 com PVP.

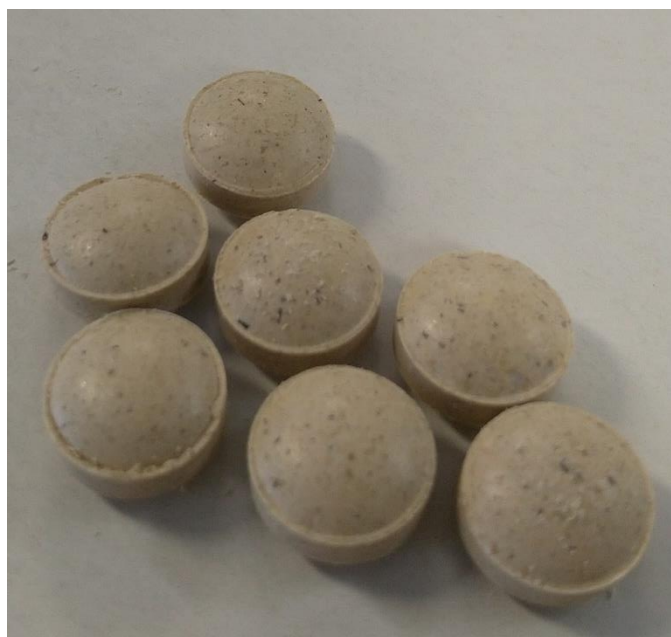


Figura 4 - Comprimidos da formulação 1 com PVP

Dado que se conseguiu obter comprimidos a partir de cada uma das 3 fórmulas com PVP, determinou-se a dureza dos mesmos. Os resultados encontram-se na tabela 3.

Tabela 3 - Valores de dureza dos comprimidos obtidos a partir das formulações com PVP

	Formulação 1	Formulação 2	Formulação 3
Comprimido 1	30 N	110 N	100 N
Comprimido 2	40 N	105 N	105 N
Comprimido 3	30 N	90 N	105 N
Média	33 N	102 N	103 N

A partir destes resultados é possível verificar que os comprimidos da formulação 1 (maior quantidade de farinha de bolota) apresentam valores de dureza inferiores. As formulações 2 e 3 apresentam valores semelhantes e dentro da amplitude de valores habituais na indústria farmacêutica.

Como os valores obtidos de dureza da formulação 1 eram relativamente baixos, foi realizada uma pré-compressão, que consistiu na compactação do pó até ao momento imediatamente anterior à compressão propriamente dita, tendo-se obtido uma dureza média de 60 N. Isto comprova que a formulação 1 poderá ter um desempenho melhor caso os parâmetros da máquina de compressão utilizados sejam otimizados ou se for

utilizado outro equipamento para compressão, como uma máquina de compressão rotativa.

A friabilidade dos comprimidos referente a cada uma das três formulações analisadas, foi feita através de um equipamento em conformidade com a Farmacopeia Portuguesa 9. Na tabela 4 encontram-se os valores determinados.

Tabela 4 - Valores de friabilidade dos comprimidos obtidos a partir das formulações com PVP

	Formulação 1	Formulação 2	Formulação 3
m_{inicial} (g)	7,369	7,597	7,160
m_{final} (g)	7,285	7,431	7,075
Friabilidade (%)	1,14	2,19	1,19

Segundo a Farmacopeia Portuguesa 9, o valor de friabilidade deve ser inferior a 1%, sendo que nenhuma das formulações analisadas originaram comprimidos com este valor. Os valores obtidos podem dever-se à impossibilidade de ajuste dos parâmetros da máquina de compressão ou há necessidade de aumentar a quantidade de agregante.

Relativamente ao ensaio de desagregação, este foi feito com água à temperatura ambiente. Na tabela 5 são apresentados os resultados obtidos.

Tabela 5 - Valores de desagregação dos comprimidos obtidos a partir das formulações com PVP

	Formulação 1	Formulação 2	Formulação 3
Desagregação	22 min.	3 min.	2 min.

As formulações 2 e 3 apresentam os valores mais baixos, 3 e 2 minutos, respetivamente. Estes valores demonstram que estas formulações têm um perfil de desagregação imediata, sendo atrativas para libertar substâncias rapidamente. Por outro lado, a formulação 1 apresenta uma desagregação mais lenta, pelo que poderá ter características de libertação modificada, caso seja possível incorporar uma maior quantidade de farinha de bolota do que a presente nas formulações em estudo.

Quanto à determinação da uniformidade de massa, os valores encontram-se na tabela 6.

Tabela 6 – Ensaio de uniformidade de massa dos comprimidos obtidos

	Formulação 1	Formulação 2	Formulação 3
Comprimido 1	735 mg	747 mg	724 mg
Comprimido 2	726 mg	761 mg	715 mg
Comprimido 3	730 mg	767 mg	716 mg
Comprimido 4	737 mg	768 mg	736 mg
Comprimido 5	736 mg	762 mg	713 mg
Comprimido 6	737 mg	749 mg	707 mg
Comprimido 7	735 mg	772 mg	709 mg
Comprimido 8	752 mg	767 mg	713 mg
Comprimido 9	717 mg	752 mg	723 mg
Comprimido 10	738 mg	759 mg	707 mg
Comprimido 11	731 mg	772 mg	694 mg
Comprimido 12	733 mg	773 mg	697 mg
Comprimido 13	733 mg	778 mg	723 mg
Comprimido 14	734 mg	778 mg	713 mg
Comprimido 15	740 mg	788 mg	711 mg
Comprimido 16	738 mg	756 mg	717 mg
Comprimido 17	742 mg	764 mg	723 mg
Comprimido 18	749 mg	763 mg	715 mg
Comprimido 19	736 mg	768 mg	720 mg
Comprimido 20	734 mg	775 mg	710 mg
Massa média	736 mg	766 mg	714 mg
Limite superior	772 mg	804 mg	750 mg
Limite inferior	699 mg	728 mg	679 mg

Podemos observar que as formulações em estudo encontram-se conformes neste ensaio, porque todos os comprimidos têm uma massa dentro de especificação que, neste caso, é o valor de massa média $\pm 5\%$ dado que os comprimidos têm uma massa superior a 250 mg. Realçar que estes valores foram obtidos sem possibilidade de alterar os parâmetros da máquina de compressão utilizada, existindo possibilidade de otimizar os parâmetros do equipamento por forma a melhorar os resultados obtidos com este ensaio.

5 Conclusões

Conseguiu-se obter formulações para obter formas farmacêuticas sólidas para administração oral que incorporasse a farinha de bolota como excipiente farmacêutico. Foram preparadas várias formulações em que se variou a quantidade de farinha de bolota e a compensação feita em celulose microcristalina. Devido às características das misturas obtidas foi necessário proceder à granulação dos pós, tendo sido escolhido o processo de granulação por via húmida. As fórmulas que continham HPMC como agregante não funcionaram porque, no final do processo de granulação, não houve formação de grânulos. Quanto às fórmulas que continham PVP, houve formação de grânulos no final do processo de granulação, pelo que pode-se considerar as cápsulas de gelatina dura como possível forma farmacêutica.

A compressão das 3 formulações que contém PVP na sua composição resultaram na obtenção de comprimidos. Da formulação 1 obtiveram-se comprimidos com uma dureza baixa (média de 33N) comparativamente aos obtidos com as formulações 2 e 3 (média de 102 N e 103 N, respectivamente). Os valores de dureza dos comprimidos obtidos com as formulações 2 e 3 encontram-se dentro da gama de valores praticados na indústria farmacêutica, pelo que estas duas fórmulas têm elevada probabilidade de serem viáveis em escala industrial. Contudo, apesar da formulação 1 ter resultado em comprimidos com baixa dureza, não foi possível ajustar os parâmetros da máquina de compressão e a compressão foi realizada numa máquina de compressão excêntrica (não temos possibilidade de realizar pré-compressão), podendo, por isso, existir margem para otimizar o processo de compressão. Isto comprovou-se através da compactação e posterior compressão feita em comprimidos da formulação 1, obtendo durezas médias de 60 N. Relativamente ao ensaio de uniformidade de massa, os comprimidos obtidos das três formulações em estudo estavam conformes. Quanto à desagregação à temperatura ambiente, a formulação 1 apresentou um valor de cerca de 10 vezes superior à formulação 3 (22 minutos versus 2 minutos), enquanto que a formulação 2 teve um tempo de desagregação semelhante à formulação 3. Caso o ensaio tivesse ocorrido à temperatura de 37°C, provavelmente os valores obtidos seriam menores.

Os valores de friabilidade dos comprimidos obtidos a partir das 3 formulações com PVP foram superiores a 1% e, por isso, não conformes segundo a Farmacopeia Portuguesa 9. Estes valores podem dever-se a um processo de compressão não otimizado, a uma

distribuição de tamanho de partícula com uma quantidade elevada de partículas finas ou quantidade insuficiente do agregante.


Para trabalho futuro será interessante investigar a causa que levou a que o HPMC não tivesse capacidade de formar grânulos, avaliar se as fórmulas granuladas por via húmida que contenham farinha de bolota necessitam de deslizantes e/ou lubrificantes na sua composição, otimizar o processo de compressão por forma a diminuir os valores de friabilidade e fazer formulações de formas farmacêuticas sólidas tendo na sua composição farinha de bolota e extratos de plantas.

Referências Bibliográficas

1. Canelas A, Pires C, Eloio D, Silva G. Acorn flour from holm oak (*Quercus rotundifolia*): Determination of particle size of some unknown samples applying a PLS Calibration model. 2023.
2. Ribeiro, Faria M, Bento R, Batista S. Fluidized Bed Granulation with Acorn Flour from Holm Oak (*Quercus rotundifolia*). 2023.
3. Martins RB, Gouvinhas I, Nunes MC, Ferreira LM, Peres JA, Raymundo A, et al. Acorn flour from holm oak (*Quercus rotundifolia*): Assessment of nutritional, phenolic, and technological profile. *Curr Res Food Sci*. 2022 Jan 1;5:2211–8.
4. Fluidized bed systems - Glatt - Integrated Process Solutions [Internet]. [cited 2023 Sep 10]. Available from: <https://www.glatt.com/en/products/fluidized-bed-systems/>
5. Lachman L, A. Lieberman H, L. Kanig J. Teoria e prática na Indústria Farmacêutica. 1ª edição. FUNDAÇÃO CALOUSTE GULBENKIAN, editor. Lisboa; 2001.
6. INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Farmacopeia portuguesa 9 : edição oficial / Infarmed. - 9ª ed. - Lisboa : Infarmed. 2009. 1980–1981 p.
7. Laser Diffraction Particle Size Analysis | Malvern Panalytical [Internet]. [cited 2023 Jul 20]. Available from: <https://www.malvernpanalytical.com/en/products/technology/light-scattering/laser-diffraction>


Anexos

A1. Ficha técnica da farinha de bolota

 TERRIUS	FICHA TÉCNICA PRODUTO: FARINHA DE BOLOTA DESCASCADA	Código: FT.79 Edição: 3ª Data: 12/03/2021
---	--	---

NOME DO PRODUTO: *Farinha de Bolota Descascada*

VARIEDADE	Bolota de Azinheira (<i>Quercus rotundifolia</i> <i>Quercus ilex</i>)		
FORMA DO PRODUTO	Farinha homogénea		
QUALIDADE	Primeira		
COMPOSIÇÃO	100% Farinha de bolota, seca em estufa e levemente tostada. Sem adição de açúcar. Sem glúten.		
CARACTERÍSTICAS	Farinha de cor acastanhada (Devido à influência das condições climáticas nas características da bolota, a cor e o aroma da farinha podem sofrer ligeiras alterações a cada ano)		
LOTE	Correspondente à data de fabrico (dd/mm/aa)		
CÓDIGO PAUTAL (NC)	0802 90 85		
CÓDIGO TARIC	0802 90 85 00		
CÓDIGO EAN-13	Saquetas de papel standup com janela e fecho zip 200g	Saco 1 kg	Balde 2,5 Kg
	5600751904814	5600751904807	5600751904890
DATA DE DURABILIDADE MÍNIMA	18 meses após a data de fabrico		
CONSERVAÇÃO	Conservar em lugar fresco, seco e ao abrigo da luz		


 TERRIUS	FICHA TÉCNICA PRODUTO: FARINHA DE BOLOTA DESCASCADA	Código: FT.79 Edição: 3ª Data: 12/03/2021
---	--	---

CAPACIDADE LOGÍSTICA				
APRESENTAÇÃO	Tipo de embalagem	Saquetas de papel standup com janela e fecho zip	Saco 1Kg	Balde 2,5Kg
	Peso líquido	200g	1000g	2500g
	Peso bruto	206g	1008g	2650g
UNIDADES POR CAIXA		10	4	NA
CÓDIGO ITF-14		56007519048140	56007519048072	NA
PESO LÍQUIDO POR CAIXA		2000g	4000g	NA
PESO BRUTO POR CAIXA		2060g	4032g	NA
DIMENSÕES DA CAIXA em cm (c/l/h)		29x22,5x13,5	29x22,5x13,5	NA

FABRICO/ TRANSFORMAÇÃO:

1. Apanha da bolota
2. Secagem em estufa
3. Descasque
4. Leve torra no forno
5. Moenda fina em moinho
6. Embalamento
7. Etiquetagem
8. Armazenamento em local fresco e seco

INFORMAÇÕES DO RÓTULO: nome do produto, qualidade, peso líquido e escorrido, ingredientes, modo de utilização, lote, “consumir de preferência antes do fim de:” (informação que se encontra no rótulo da seguinte forma, respetivamente: dd/mm/aa e mm/aaaa), condições de conservação, local de produção, dados do distribuidor, valores nutricionais por 100g, “receitas em www.terrius.pt” e código de barras.

	FICHA TÉCNICA PRODUTO: FARINHA DE BOLOTA DESCASCADA	Código: FT.79 Edição: 3ª Data: 12/03/2021
---	--	---


MODO DE UTILIZAÇÃO: Pode ser utilizada para confeccionar sobremesas, bolos e sopas, potenciar o sabor de cremes, polvilhar pratos de carne, fazer pão de bolota, juntar ao pão ralado para panar qualquer alimento e ainda para confeccionar puré de bolota, adicionando 2 partes de água ou de leite.

REQUISITOS LEGAIS APLICÁVEIS: Reg. (CE) 852/2004, Reg. (CE) 853/2004, Reg. (CE) 2073/2005, 1441/2007, Reg. (CE) 1881/2006

CARACTERÍSTICAS NUTRICIONAIS : DL nº 167/2004

	por 100g de produto:	
Valor energético	1671 KJ	398 Kcal
Lípidos Totais	11,5 g	
dos quais Ác Gordos Saturados,	2,0 g	
Hidratos de carbono	64 g	
Dos quais açúcares	4,9 g	
Proteínas	4,6 g	
Fibras alimentares	10 g	
Sal	0,04g	
Glúten	Não detetado	

INFORMAÇÃO ADICIONAL: A bolota é um fruto seco de elevado interesse nutricional devido ao seu elevado teor em fibra, antioxidantes, omega 6 e ómega-9.

	FICHA TÉCNICA PRODUTO: FARINHA DE BOLOTA DESCASCADA	Código: FT.79 Edição: 3ª Data: 12/03/2021
---	--	---

DISTRIBUÍDO POR:

TERRIUS FOOD & TOURISM, LDA

Edifício Moinho da Cova - Centro de Lazer da Portagem.

7330-328 São Salvador da Aramenha - Marvão

Alentejo - Portugal



NIF: 513953450

Telefone: 966908963

geral@terrius.pt

www.terrius.pt

RÓTULO DO PRODUTO:

	Farinha de Bolota Descascada Acom Flour	GLUTEN FREE SEM ADIÇÃO DE AÇÚCAR		Farinha de Bolota de Azinho Descascada Peso Líquido (aprox): 200g Ingredientes: 100% Bolota de acinho descascada e moída Modo de utilização: Pode ser utilizada para confeccionar bolachinhas, bolos e doces; potenciar o sabor de omeletas, polpetas; polvos de carne; fazer pão de bolota. Unir ao pão recheado para panar qualquer alimento e ainda para confeccionar pão de bolota, adicionando 2 partes de água ou de leite. Distribuído por: TERRIUS FOOD AND TOURISM, LDA Edifício Moinho da Cova-Portagem 7330-328 S. Salvador da Aramenha Marvão - Alentejo - Portugal geral@terrius.pt	Produzido na UE Conservar em local fresco e seco
				Informação nutricional por 100g de produto Valor energético: 1071 kJ/ 256 kcal Lípidos: 11,5 g dos quais saturados: 2 g Hidratos de carbono: 64 g dos quais açúcares: 1,0 g Proteínas: 4,8 g Sódio/Sal: 0,005 g/ 0,04 g	