

DESENVOLVIMENTO E RECOBRIMENTO DE MICROGRÂNULOS OBTIDOS A PARTIR DO SUBPRODUTO DA EXTRAÇÃO DO ÓLEO DE CAFÉ VERDE

João Viktor de Oliveira Souza¹; Maria Paula Maciel Pinto²; Luciane Franquelin Gomes de Souza³; Marcello Nitz³; Kaciane Andreola³

¹ Aluna de Iniciação Científica do Instituto Mauá de Tecnologia (IMT);

² Aluna de Doutorado da Universidade Estadual de Campinas (FEQ/UNICAMP);

³ Professor do Instituto Mauá de Tecnologia (IMT).

Resumo. *A biomassa do café verde, subproduto gerado da extração do óleo dos grãos, possui como principais compostos fenólicos os ACGs, que apresentam propriedades benéficas à saúde. Desse modo, a biomassa é um subproduto com potencial de aproveitamento como fonte de ACGs para fins de suplementação alimentar. No entanto, o uso dos ACGs em fórmulas industriais enfrenta desafios relacionados à sua estabilidade. Ainda, a alta solubilidade dos ACGs em meio aquoso dificulta sua absorção pelo organismo, reduzindo suas propriedades antioxidantes. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi estudar o desenvolvimento e recobrimento de microgrânulos obtidos a partir do subproduto da extração do óleo de café verde para fins de suplementação alimentar. Os microgrânulos foram produzidos por extrusão/esferonização utilizando a biomassa. O recobrimento foi realizado em leito de jorro com suspensão polimérica de liberação entérica. As formulações F0 e F3 apresentaram melhor desempenho na extrusão/esferonização, sendo submetidas ao recobrimento. Foi possível realizar a produção de microgrânulos utilizando a biomassa do café verde como fonte dos ACGs. O processo de recobrimento dos microgrânulos dessas formulações foi viável, resultando em alta eficiência (>90 %) e baixa fração de aglomerados (<3 %).*

Introdução

O café é um produto agrícola com extrema relevância mundial, sendo uma *commodity* de alto dinamismo comercial (Cunha *et al.*, 2010). A estimativa para a produção mundial de café, para o ano-cafeteiro 2020-2021, foi de 168,9 milhões de sacas de 60 kg. Já a produção de café a nível nacional foi estimada em 55,74 milhões de sacas para o ano de 2022, o que representa 33 % da produção mundial, posicionando o Brasil como o maior produtor (EMBRAPA, 2022).

Os grãos de café verde são submetidos a um processo de torrefação, originando os grãos de café torrados, normalmente consumido nas bebidas e produtos. (Tavares, 2002). O café verde são os grãos antes do processo de torrefação, ou seja, passam somente pelas etapas de colheita, lavagem, secagem e armazenamento (Vincent, 1987). Os grãos de café verde apresentam em sua composição diversos componentes, como a cafeína, aminoácidos, vitaminas B, teobromina, teofilina, trigonelina e os ácidos clorogênicos (ACGs) (Yashin *et al.*, 2017).

Os ácidos clorogênicos são (ACGs) são os principais compostos fenólicos responsáveis pela atividade antioxidante do café verde (Ohnishi *et al.*, 1994). Os ACGs são formados, principalmente, pela esterificação do ácido quínico com o ácido cafeico, ferúlico ou p-cumárico (Moreira *et al.*, 2000). Segundo Parras *et al.* (2007) os ACGs comumente encontrados no café verde são os monoésteres do ácido cafeoilquínico, especialmente o ácido 5-cafeoilquínico (5-CQA). Os ACGs possuem propriedades benéficas para a saúde, destacando-se as suas propriedades antioxidante (Yashin *et al.*, 2013), anti-inflamatória (Moreira *et al.*, 2013), antidiabética (Ong *et al.*, 2013), anticancerígena (Gaascht *et al.*, 2015) e prevenção de obesidade (Cho *et al.*, 2013). Contudo, durante o processo de torrefação, grande parte dos ACGs presentes nos grãos sofrem degradação térmica, resultando na produção de ácidos fenólicos livres e na perda de suas propriedades antioxidantes (Moreira *et al.*, 2000).

A indústria alimentícia produz um numeroso volume de resíduos de seus processos. Atualmente esses resíduos estão sendo aproveitados por questões econômicas e poluentes, sendo

utilizados, por exemplo, para reutilização como matéria-prima ou para a conversão em produtos de valor agregado (Laufenberg *et al.*, 2003).

A biomassa do café verde, conhecida como “bolo de massa prensado”, é um subproduto gerado a partir da extração do óleo dos grãos. Esse subproduto, possui compostos fenólicos, principalmente os ACGs, assim como os grãos de café verde. No entanto, atualmente esse subproduto não possui nenhuma finalidade para a indústria, apesar de possuir propriedades antioxidantes (Affonso *et al.*, 2016). Portanto, entende-se que os resíduos da indústria cafeeira, incluindo a biomassa do café verde, podem ser utilizados visando a recuperação dos ácidos clorogênicos para fins de utilização como suplemento alimentar com capacidade antioxidante, por exemplo (García e Bianchi, 2015).

Uma maneira de consumo de ACGs pode ser pela ingestão de cápsulas que contenham esse composto, comumente produzidas a partir do pó de café verde. Apesar de apresentarem benefícios à saúde, o uso dos ACGs em fórmulas industriais para suplementação alimentar apresenta desafios relacionados à sua estabilidade. Isso porque, quando expostos ao oxigênio, à luz e ao calor suas propriedades antioxidantes são reduzidas (Farah *et al.* 2005). Ainda, a alta solubilidade dos ACGs em meio aquoso dificulta sua absorção pelo organismo, reduzindo suas propriedades antioxidantes (Clifford *et al.*, 2005). Além disso, estudos sobre a biodisponibilidade de ACGs em humanos são escassos, principalmente devido às limitações analíticas. Farah e Duarte (2015) reportaram que na maioria dos estudos disponíveis na literatura, pequenas quantidades de ACGs e seus derivados foram identificados e quantificados em plasma humano após a ingestão de 5-CQA, concluindo que menos de 1 % dos ACGs ingeridos foi absorvido no organismo humano. A maior quantidade ingerida foi degradada durante a digestão, metabolizada pela microflora intestinal e/ou excretada nas fezes. Erk *et al.* (2012) avaliaram a absorção de ACGs em indivíduos com ileostomia. Os resultados mostraram que cerca de dois terços dos ACGs ingeridos foram recuperados no líquido ileal, sendo que apenas cerca de um terço foi absorvido no intestino delgado. Os autores observaram, também, que uma passagem desacelerada dos ACGs no trato gastrointestinal proporciona uma maior e melhor absorção.

Uma alternativa para o reaproveitamento da biomassa do café verde como fonte de ACGs é a sua utilização para a formulação de microgrânulos, denominados *pellets*, para fins de suplementação alimentar. Os microgrânulos são uma forma de dosagem de múltiplas unidades oferecendo vantagens ao serem utilizados como um meio de transporte de princípios ativos por via oral em comparação com os sistemas de unidade única, como os comprimidos ou cápsulas não desintegrantes. Quando os sistemas de múltiplas unidades são administrados por via oral, essas unidades se distribuem prontamente por uma grande área de superfície no trato gastrointestinal, de modo que as pequenas partículas ($dp < 2$ mm) se comportam como líquidos, que deixam o estômago em um curto período, melhorando sua biodisponibilidade e diminuindo o risco de toxicidade (Abdul *et al.*, 2010). Portanto, o fato desses microgrânulos ficarem livremente dispersos no sistema gastrointestinal é um diferencial, já que essa condição aumenta a sua absorção e minimiza efeitos colaterais. Além disso, os microgrânulos têm um formato adequado para aplicações de revestimentos, sendo ideal para o caso de dosagem controlada do princípio ativo ou para a adição de cores, tornando-se mais atrativo ao público (Gandhi *et al.*, 1999).

A técnica de extrusão-esferonização tem sido amplamente utilizada para a produção de microgrânulos. Essa técnica consiste na aglomeração de pós em pequenas esferas, sendo constituída por quatro etapas. A primeira etapa é a granulação, que consiste na preparação de uma massa úmida a partir da mistura de pós, princípio ativo e excipientes, seguida da sua umidificação por um líquido de granulação. A segunda etapa é a extrusão, em que a massa umidificada é compactada e moldada em cilindros, originando os espaguetes extrusados. Na terceira etapa, a esferonização, a massa extrusada é levada a uma câmara que possui uma placa circular rotatória, essa placa de esferonização irá transformar os espaguetes em pequenas esferas, dando o formato desejado aos microgrânulos. Por fim, na quarta e última etapa, os microgrânulos são submetidos ao processo de secagem, que pode ser realizado em temperatura ambiente ou em temperaturas elevadas (Santos *et al.*, 2004).

Uma maneira de garantir que no momento de consumo haja um controle sobre a forma com que ocorre a liberação do princípio ativo no organismo, é por meio da utilização de um revestimento

polimérico na superfície da partícula, que pode ser realizado pelo processo de recobrimento. Esse processo é amplamente utilizado na indústria farmacêutica, principalmente, para garantir uma liberação controlada do princípio ativo e/ou sua proteção. O recobrimento pode ser realizado em leito fluidizado, por meio da atomização de uma suspensão polimérica sobre partículas movimentadas por uma corrente gasosa ascendente de gás quente, formando uma camada de revestimento, o que ocorre após diversos ciclos de umedecimento e secagem (Guignon *et al.*, 2002).

A aplicação de suspensões poliméricas entéricas, com o intuito de minimizar a degradação de ativos nas condições fisiológicas do trato gastrointestinal, seria uma possibilidade para reduzir as limitações de aplicação dos ACGs em suplementos alimentares na forma de microgrânulos. Os recobrimentos entéricos são utilizados para adiar a liberação do ativo até que os microgrânulos tenham passado pelo suco gástrico (USP XXXII, 2009). Os polímeros dependentes de pH que contêm grupos carboxílicos são comumente usados como recobrimento entérico, pois permanecerão não ionizados em pH baixo (pH 1,2 – estômago) e se tornarão ionizados em condições de pH básico (pH 6,8 – intestino delgado), sendo possível a dissolução do revestimento e liberação do ativo (Liu *et al.*, 2009). Um desses polímeros é o Eudragit® (Silva, 2003).

O objetivo do presente trabalho foi estudar o desenvolvimento e recobrimento de microgrânulos obtidos a partir do subproduto da extração do óleo de café verde para fins de suplementação alimentar. Também, foi avaliada a influência das variáveis operacionais na eficiência do processo de recobrimento, no ganho de camada e na ocorrência de aglomeração, a fim de obter uma condição operacional que proporcione um ganho de camada que confira aos microgrânulos um perfil de liberação entérico dos ACGs. Esse perfil de liberação foi avaliado em uma pesquisa paralela a essa.

Material e Métodos

Matéria-prima

A matéria-prima utilizada para a produção dos microgrânulos foi a biomassa, que é o subproduto da extração do óleo do café verde. Essa biomassa foi gentilmente cedida pela Cooperativa Regional dos Cafeicultores de Guaxupé (COOXUPÉ, Guaxupé, MG).

Ensaio exploratórios - Formulações dos microgrânulos

Foram realizados ensaios exploratórios para as formulações dos microgrânulos utilizando diferentes matrizes, com base em matrizes de microgrânulos utilizadas na literatura (Souza *et al.*, 2014; Zoubari *et al.*, 2019). Diferentes matrizes foram testadas, visando encontrar formulações que apresentassem um bom desempenho para a produção de microgrânulos, representado pela maior facilidade de produção pela técnica de extrusão-esferonização, além de microgrânulos com granulometria adequada, ou seja, diâmetro médio próximo a média da faixa de valores recomendada para o uso em ingestão oral, que é entre 0,5 mm e 1,0 mm (Gandhi *et al.*, 1999). As formulações com os melhores resultados foram escolhidas para o processo de recobrimento.

Na Tabela 1 são apresentadas as formulações testadas nos ensaios exploratórios. Em todas as formulações, a biomassa de café verde foi utilizada por conter o princípio ativo de interesse, que são os ACGs. Na primeira formulação (F0) foram utilizados como excipientes, a celulose microcristalina (Synth) como diluente, o polietilenoglicol 4000 (PEG, Synth) com plastificante e lubrificante e a polivinilpirrolidona (PVP, Synth) como agente ligante. Nas outras cinco formulações foram utilizadas duas matrizes para a produção de microgrânulos, uma com hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e celulose microcristalina para as formulações F1, F2 e F5 e outra com etilcelulose (EC) e celulose microcristalina, para as formulações F3 e F4. O HPMC e a EC atuam como agentes ligantes.

Nas formulações F0, F1 e F5 foi utilizado como líquido de granulação água destilada. Já para as formulações F2, F3 e F4 foi utilizada uma solução 70:30 IPA (70 % de álcool isopropílico e 30 % de água destilada) (Souza *et al.*, 2014; Zoubari *et al.*, 2019).

Tabela 1 – Formulações dos microgrânulos

Componente	F0 (%)	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)	F5 (%)
Biomassa	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0
Celulose Microcristalina (CM)	20,0	25,0	25,0	25,0	20,0	20,0
Polietilenoglicol 4000 (PEG)	7,0	-	-	-	-	-
Polivinilpirrolidona (PVP)	3,0	-	-	-	-	-
Etilcelulose (EC)	-	-	-	5,0	10,0	-
Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	-	5,0	5,0	-	-	10,0

Produção dos microgrânulos

Os microgrânulos de biomassa de café verde foram produzidos pela técnica de extrusão-esferonização de acordo com Santos *et al.* (2004). Essa técnica é constituída por quatro operações unitárias, a granulação, a extrusão, a esferonização e a secagem. A granulação foi realizada por meio da aspersão do líquido de granulação sobre a mistura de componentes sólidos da formulação. Para isso, foi utilizada uma bacia de aço inox e o líquido de granulação foi aspergido de forma lenta e constante com o auxílio de um borrifador, até obter uma mistura homogênea e com umidade desejada. Para a etapa de extrusão da massa úmida obtida na granulação, utilizou-se um extrusor de rolos (marca Zelus, modelo EX 30), que é composto por dois rolos de rotação livre que são movidos por um eixo e uma placa com orifícios de 1,0 mm de diâmetro. Os rolos comprimem a massa úmida pelos orifícios da placa originando os espaguetes, produtos da extrusão. A rotação utilizada para a extrusão foi de 60 rpm e a etapa de esferonização foi realizada utilizando um esferonizador (marca Zelus, modelo ES 30) constituído por um cilindro de 30 cm de diâmetro e um disco com ranhuras longitudinais e transversais, que fica disposto na parte inferior do cilindro. Nessa etapa, uma massa de 100 gramas do material obtido na extrusão foi inserida na superfície do disco do esferonizador, a fim de quebrá-los para adquirir um formato esférico. A rotação utilizada foi de 900 rpm por tempo variável de no máximo 2 minutos. A última etapa do processo foi a secagem dos microgrânulos, que foi realizada em uma estufa de circulação forçada (Nova Ética, modelo 420-4D), na temperatura de 50 °C por 24 h. As condições utilizadas na extrusão-esferonização foram baseadas em trabalhos da literatura que estudaram o desenvolvimento de *pellets* de diferentes materiais (Bassani *et al.*, 2020).

Ensaio de recobrimento

Os ensaios de recobrimento foram realizados em um leito de jorro (FBD 1.0, LabMaq), composto por uma base cônica unida a uma coluna cilíndrica. Um soprador fornece o ar de fluidização que é aquecido por resistência elétrica, sendo as temperaturas de entrada e saída monitoradas por termorresistências. Uma bomba peristáltica transporta a suspensão polimérica, que parte de um béquer sob agitação mecânica, até um bico atomizador do tipo duplo fluido. A montagem do equipamento foi realizada para um recobrimento do tipo *bottom-spray*, com ar comprimido inserido no bico para atomização da suspensão. As partículas elutriadas são coletadas por um ciclone.

Os ensaios consistiram inicialmente da alimentação do leito com os microgrânulos. Em seguida, foram acionados o soprador de ar, a resistência elétrica e a bomba peristáltica. As variáveis fixadas nos ensaios foram a temperatura do ar de entrada (40 °C), a vazão de alimentação de suspensão (4,5 g·min⁻¹), a vazão do ar de atomização (25 L·min⁻¹), a pressão do ar de atomização (6,0 bar) e a massa de microgrânulos (300 g). A variável vazão do ar de fluidização foi ajustada de acordo com o regime fluidodinâmico, sendo alterada durante os ensaios conforme a necessidade de movimentação das partículas no leito, variando de 0,5 m³·min⁻¹ a 0,8 m³·min⁻¹. A quantidade de suspensão polimérica alimentada e o tempo de processo foram determinados visando um ganho de camada teórico de 20 %. Após atingido o tempo de processo, a vazão de alimentação da suspensão é interrompida e os microgrânulos permanecem durante cerca de 10 minutos em condição de processo

para a realização da secagem. Os ensaios de recobrimentos foram realizados em duplicata para as formulações definidas como melhores.

O processo de recobrimento foi realizado com um polímero comercial que tem a propriedade de liberação entérica, o Kollicoat® MAE 30DP da BASF. Esse polímero é comercializado em forma de suspensão com concentração de sólidos de 30 %. A suspensão polimérica foi preparada conforme as recomendações do fabricante. A concentração de sólidos totais na suspensão de recobrimento foi de 20 %. Na Tabela 2 é apresentada a formulação de suspensão polimérica de recobrimento.

Tabela 2 – Formulação da suspensão polimérica

Componente	Fração mássica (%)
Polímero Kollicoat MAE (BASF)	52,0
Trietil-Citrato (Citrofol® Al, Jungbunzlauer)	2,34
Talco puro (Synth)	2,06
Água	43,6

Avaliação do processo de recobrimento

Os parâmetros de avaliação dos processos de recobrimento foram a eficiência do processo, os ganhos de camada, tanto real quanto teórico, a umidade dos microgrânulos após o recobrimento e a fração de aglomerados. O ganho de camada real (φ_{real}) equivale ao ganho de massa que aderiu aos microgrânulos. O ganho de camada teórico (φ_{teo}) é o cálculo que resulta no ganho de massa de polímero que deveria aderir aos microgrânulos após o processo. A fração de aglomerados (f_{agl}) é contabilizada considerando a massa de microgrânulos recobertos que se aglomeraram, grudando-se uns nos outros. Essas partículas são separadas utilizando uma peneira de *mesh* 10 (2,00 mm). Esses parâmetros foram calculados de acordo com as Equações 1 a 6.

$$M_{\text{ganho s. real}} = M_f \cdot (1 - U_f) - M_i \cdot (1 - U_i) \quad M_{real} = M_f \cdot (1 - U_f) - M_i \cdot (1 - U_i) \quad (1)$$

$$M_{teo} = (M_{\text{susp.f.}} - M_{\text{susp.i.}}) \cdot C_s \quad (2)$$

$$\varphi_{real} = \frac{M_{real}}{M_i \cdot (1 - U_i)} \cdot 100 \quad (3)$$

$$\varphi_{teo} = \frac{M_{teo}}{M_i \cdot (1 - U_i)} \cdot 100 \quad (4)$$

$$\eta = \frac{\varphi_{real}}{\varphi_{teo}} \cdot 100 \quad (5)$$

$$f_{agl} = \frac{M_r}{M_f} \cdot 100 \quad (6)$$

Em que M_i é a massa de microgrânulos antes do recobrimento (g); U_i é a umidade dos microgrânulos antes do recobrimento (b.u.); M_f é a massa de microgrânulos após o recobrimento (g); U_f é a umidade dos microgrânulos após o recobrimento (b.u.); M_{real} é a massa de polímero real aderida (g); $M_{\text{susp.i.}}$ é a massa de suspensão inicial no béquer (g); $M_{\text{susp.f.}}$ é a massa de suspensão restante no béquer (g); M_{teo} é a massa de polímero teórica aplicada (g); C_s é a concentração de sólidos do polímero na suspensão ($\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$); φ_{real} é o ganho de camada real no recobrimento (%); φ_{teo} é o ganho de camada teórico no recobrimento (%); η é eficiência do processo de recobrimento (%); M_r é a massa de microgrânulos aglomerados (g); f_{agl} é a fração de aglomerados (%).

Caracterização dos microgrânulos

Os microgrânulos antes e após o processo de recobrimento foram caracterizados quanto a sua granulometria (dp_s) e umidade (U). Para a análise granulométrica foi utilizado um conjunto de peneiras de telas de aço de *mesh* 10 (2,00 mm), 14 (1,40 mm), 16 (1,18 mm), 18 (1,00 mm), 20 (0,85 mm), 25 (0,71 mm) e 30 (0,60 mm) (A BRONZINOX, São Paulo, Brasil) e um agitador de peneiras (A BRONZINOX, São Paulo, Brasil). Essa análise foi realizada durante 10 minutos em uma frequência de 10 Hz. Para tal análise, ordenou-se as peneiras de forma decrescente de abertura, de modo que, as peneiras com maior abertura ficaram no topo. Após o procedimento, cada peneira foi pesada para que fosse possível determinar a porcentagem de massa retida em cada peneira, e assim realizar os cálculos referentes à análise granulométrica do material e construir os gráficos de distribuição de frequência. O diâmetro médio de Sauter (dp_s) foi obtido pela Equação 7.

$$dp_s = \frac{1}{\sum \frac{x_i}{d_i}} \quad (7)$$

A análise de umidade foi realizada com o auxílio de um analisador de umidade com aquecimento por lâmpada de halogêneo (MOC63u, Shimadzu Corporation). A determinação dos parâmetros para o analisador foi realizada a partir do método de referência na estufa à 105 °C por 24 horas (AOAC, 1995). A partir da referência, foi determinado para os microgrânulos não recobertos os seguintes parâmetros do analisador: 5 g de amostra, temperatura de 120 °C e variação de massa de parada 0,05 %. Para os microgrânulos recobertos, a única diferença foi no parâmetro da temperatura, sendo essa de 140 °C. Os resultados de umidade (U) foram expressos em base úmida. Os resultados de U e dp_s foram tratados por meio de análise de variância (ANOVA), aplicando-se o Teste de *Tukey* para nível de significância de 5 %, com o auxílio do software Minitab® 16.0

Resultados e Discussão

Ensaio exploratório

Nos ensaios exploratórios de extrusão-esferonização das formulações dos microgrânulos, foram testadas cinco formulações (F0 à F5) utilizando diferentes matrizes. Os resultados de umidade e diâmetro médio dos microgrânulos obtidos com as formulações testadas constam na Tabela 3.

Tabela 3 – Umidade e diâmetro médio dos microgrânulos obtidos nas formulações testadas

Propriedade	F0	F1	F2	F3	F4	F5
U (% b.u.)	3,42 ± 0,08 ^b	3,58 ± 0,00 ^{ab}	3,68 ± 0,18 ^{ab}	3,35 ± 0,01 ^b	3,61 ± 0,05 ^{ab}	3,94 ± 0,02 ^a
dp_s (mm)	1,35 ± 0,02 ^a	0,98 ± 0,07 ^b	0,81 ± 0,00 ^b	1,10 ± 0,05 ^{ab}	1,06 ± 0,03 ^b	1,03 ± 0,06 ^b

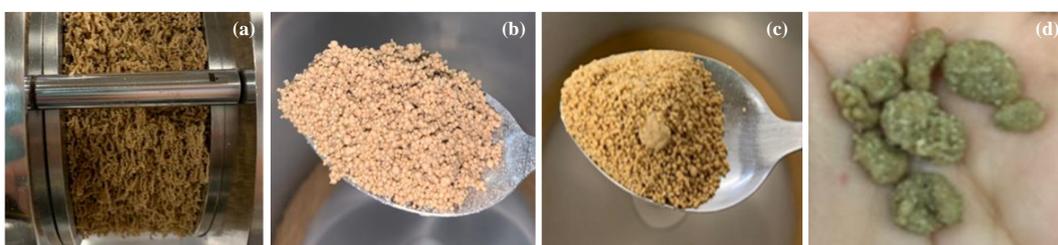
Médias com letras iguais na mesma linha não diferem significativamente entre si pelo Teste de *Tukey*, 95 % de confiança.

Pelos resultados da Tabela 3 verifica-se que os valores de dp_s variaram entre 0,81 mm e 1,35 mm, mostrando que todas as formulações resultaram em microgrânulos com diâmetro dentro da faixa recomendada, que é entre 0,5 mm e 1,5 mm (Gandhi *et al.*, 1999). Ainda, verifica-se que os valores de umidade foram próximos, variando entre 3,35 % e 3,94 %. A semelhança dos valores pode ser explicada pelo fato da quantidade de líquido de granulação usada em cada formulação ter sido próxima, além de todas as formulações terem sido submetidas as mesmas condições de secagem. Ainda que próximos, verificou-se que análise estatística que os maiores valores de U e dp_s foram obtidos para os grânulos das formulações F0 e F3. Os valores de umidade e diâmetro médio dos microgrânulos são semelhantes aos valores observados por Pinto *et al.* (2022). Os autores estudaram

a produção de *pellets* de biomassa de café verde utilizando diferentes formulações, sendo uma delas a mesma da F0 do presente trabalho e a outra utilizando os mesmos excipientes deste trabalho, mas em diferentes proporções (CM 75 %; Biomassa 15 %; PEG 7 %; PVP 3 %). Os autores reportaram valores de umidade dos *pellets* de 3,68 % e 3,60 % e de diâmetro médio de 0,92 mm e 1,10 mm.

A maior diferença entre as formulações foi observada durante seu desempenho para a produção dos microgrânulos, principalmente nas etapas de extrusão e de esferonização. Para as formulações F0, F3 e F4 a extrusão foi realizada com facilidade, resultando na formação de espaguetes de forma rápida e numerosa. Na esferonização, os materiais obtidos com essas formulações também apresentaram um bom desempenho, com exceção da F4, sendo possível obter sem dificuldades partículas com formato esférico e sem deformidades, conforme requerido para microgrânulos. Na Figura 1 são mostradas imagens da formulação F3 durante as etapas de extrusão (Figura 1a) e de esferonização (Figura 1b). A formulação F0 apresentou comportamento semelhante.

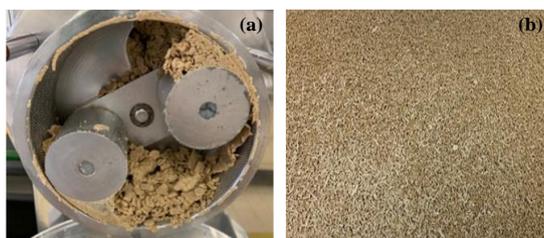
Figura 1 – Formulação F3: (a) etapa de extrusão e (b) etapa de esferonização; Formulação F4: (c) grânulos durante a esferonização e (d) grânulos após esferonização



Apesar da formulação F4 ter sido facilmente extrusada, durante a esferonização o seu desempenho não foi satisfatório. Foi observado, visualmente, a formação de grânulos (Figura 1c) com diâmetros muito superiores as demais partículas, conforme mostrado na Figura 1d. Esses aglomerados de partículas, formaram-se nos primeiros segundos da esferonização. Esse resultado pode estar relacionado à propriedade ligante da EC, presente em uma maior concentração nessa formulação (10 %) em relação à formulação F3 (EC 5 %), indicando um limite para a adição de EC na formulação estudada (<10 %). A Figura 2 mostra a formação dos grânulos aglomerados.

As formulações nas quais foi utilizado o HPMC (F1, F2 e F5) apresentaram consideráveis problemas na etapa de extrusão, visto que a massa úmida se manteve por muito tempo dentro da extrusora sem conseguir ser pressionada pelos rolos, apresentando um aspecto plastificado, conforme pode ser visto na Figura 2a. As pequenas quantidades que conseguiram ser extrusadas após longos períodos já haviam perdido umidade, resultando em um material extrusado com aspecto quebradiço, o que deu origem a bastonetes e esferas deformadas durante a esferonização (Figura 2b), impossibilitando a formação de partículas esféricas.

Figura 2 – Formulação 2: (a) etapa de extrusão e (b) partículas obtidas na esferonização



Portanto, considerando o desempenho das formulações para a produção dos microgrânulos, foram escolhidas como melhores as formulações F0 e F3, visto que apresentaram o melhor desempenho durante as etapas de extrusão e esferonização, além de resultarem em microgrânulos com o formato esférico, sem deformidades e com diâmetro dentro da faixa recomendada. No que se refere a formulação F3, essa também foi escolhida baseada no uso de um excipiente insolúvel em água, a EC (Zoubari *et al.*, 2019) na formulação, o que pode contribuir para a redução da solubilidade

dos ACGs em meio aquoso (Clifford *et al.*, 2005), de modo a melhorar a sua absorção pelo intestino. A avaliação do perfil de liberação dos ACGs dessas formulações foi avaliada em uma pesquisa paralela a essa. Essas formulações foram submetidas ao processo de recobrimento.

Ensaio de recobrimento

Os resultados de umidade dos microgrânulos recobertos (U), diâmetro médio (dp_s), ganho de camada teórico (ϕ_{teo}) e real (ϕ_{real}), eficiência do processo (η) e fração de aglomerados (f_{agl}) são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 – Resultados dos ensaios de recobrimento

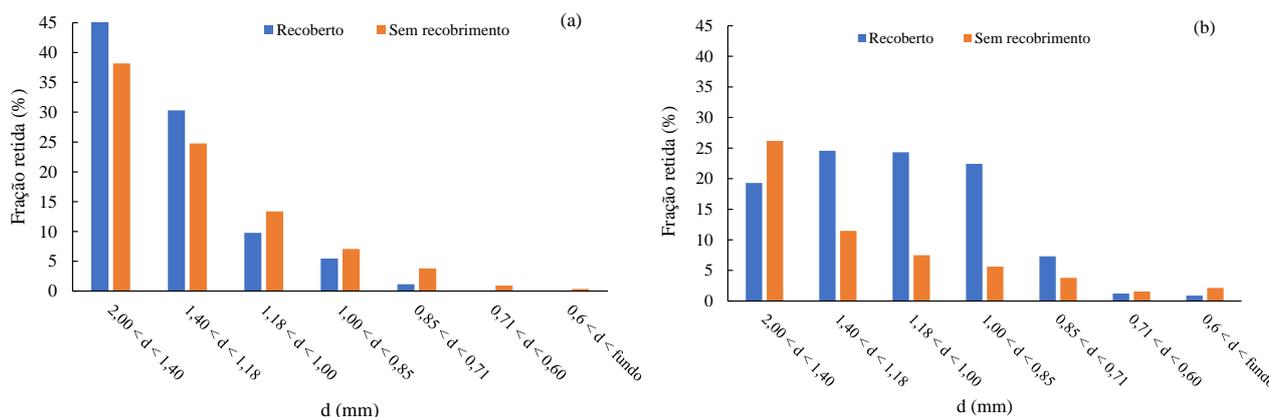
Formulação	U (%)	dp_s (mm)	f_{agl} (%)	ϕ_{teo} (%)	ϕ_{real} (%)	η (%)
F0	14,34 ± 0,05	1,40 ± 0,04	1,64 ± 0,05	20,01 ± 0,02	18,58 ± 0,02	92,8 ± 0,1
F3	15,5 ± 0,1	1,12 ± 0,01	2,32 ± 0,07	20,01 ± 0,03	18,6 ± 0,9	93 ± 5

Pelos resultados da Tabela 4 observa-se que as duas formulações resultaram em microgrânulos com teores de umidade semelhantes, bem como em valores próximos de ganho de camada teórico, ganho de camada real e eficiência. Esse resultado mostra que a formulação não apresentou influência nessas variáveis, visto que o processo de recobrimento foi realizado sob as mesmas condições para as duas formulações. Para a formulação F3, a fração de aglomerados foi maior enquanto o diâmetro médio dos microgrânulos foi menor em comparação com a formulação F0.

Os valores de eficiência e umidade estão dentro da faixa reportada na literatura, sendo os valores de eficiência considerados altos, enquanto a fração de aglomerados é baixa. Souza *et al.*, (2014) estudaram o recobrimento de *pellets* de nifedipino utilizando uma suspensão polimérica de Opadry® e Opadry® II (Colorcon, Dartford, Kent, UK). Os autores reportaram valores de eficiência entre 51,5 % e 98,2 %, com fração de aglomerados variando entre 2,8 % e 32,7 %. Pinto *et al.* (2022) avaliaram o processo de recobrimento em leito de jorro de *pellets* de biomassa de café verde e obtiveram valores de eficiência variando entre 83,06 % e 91,50 % e umidade entre 3,22 % e 15,45 %.

Na Figura 3 são apresentados os gráficos de distribuição granulométrica dos microgrânulos das formulações F0 (Figura 3a) e F3 (Figura 3b) antes e após o recobrimento. É importante ressaltar que para o recobrimento não foram utilizados os microgrânulos com diâmetro maior que 2,00 mm.

Figura 3 – Análise granulométrica dos microgrânulos das formulações (a) F0 e (b) F3



Pelos resultados de distribuição granulométrica, constatou-se que para a formulação F3 mais de 99,12 % dos microgrânulos ficaram na faixa recomendada para o uso em ingestão oral de acordo com Gandhi *et al.*, (1999), enquanto para a formulação F0 mais de 99,91 % dos microgrânulos se encontram nessa faixa. Para formulação F0 (Figura 3a), nota-se o recobrimento proporcionou o aumento no tamanho das partículas, representado pela maior fração de microgrânulos com tamanhos entre 2,00 mm e 1,18 mm e em comparação com os microgrânulos sem recobrimento. Com isso, o

diâmetro médio dos microgrânulos de F0 apresentou um aumento de 3,57 % após o recobrimento. Para a formulação F3 (Figura 3b) foi observado um aumento nas frações de partículas entre 0,71 mm e 1,18 mm, resultando em um acréscimo de 1,78 % no diâmetro médio dos microgrânulos após o recobrimento.

Conclusões

Foi possível realizar a produção de microgrânulos utilizando a biomassa do café verde, com uma quantidade incorporada de 70%, como fonte dos ACGs, assim como o processo de recobrimento desses microgrânulos em leito de jorro utilizando uma suspensão polimérica de liberação entérica.

Considerando o desempenho das formulações para a produção dos microgrânulos foram escolhidas as formulações F0 com CM, PEG e PVP e F3 com CM e EC, visto que apresentaram o melhor desempenho durante as etapas de extrusão e esferonização, além de resultarem em microgrânulos com o formato esférico, sem deformidades e com diâmetro dentro da faixa recomendada. Ainda, a F3 representa uma alternativa interessante, devido ao uso de EC na formulação, que é um insolúvel em água, o que pode contribuir para a redução da solubilidade dos ACGs em meio aquoso, de modo a melhorar a sua absorção pelo intestino. O processo de recobrimento dos microgrânulos das formulações F0 e F3 foi viável, resultando em alta eficiência (>90 %) e baixa fração de aglomerados (<3 %).

Referências Bibliográficas

- Abdul, S.; Chandewar, A. V.; Jaiswal, S.B. (2010) A flexible technology for modified-release drugs: multiple-unit pellet system (MUPS). *Journal of Controlled Release*, **1**, 2-16.
- Affonso, R. C. L.; Voytena, A. P. L.; Fanan, S.; Pitz, H.; Coelho, D. S.; Horstmann, A. L.; Pereira, A.; Uarrota, V. G.; Hillmann, M. C.; Varela, L. A. C.; Ribeiro-do-Valle, R. M.; & Maraschin, M. (2016) Phytochemical composition, antioxidant activity, and the effect of the aqueous extract of coffee (*Coffea arabica* L.) bean residual press cake on the skin wound healing. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1923754.
- AOAC. Association of Official Analytical Chemists. Official methods of analysis of AOAC International. (16 ed.) Washington, 1995.
- Bassani, C. M.; Mattos, G. R. C.; GARCIA, M. G. A.; SILVA, R.M.R. (2020) Aproveitamento de resíduo do beneficiamento de café verde para a produção de pellets. Trabalho de Conclusão de Curso.
- Cho, A.S.; Jeon, S.M.; Kim, M.J.; Yeo, J.; Seo, K.I.; Choi, M.S.; Lee, M.K. (2013) Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-obese mice. *Food and Chemical Toxicology*, **48**, 937-943.
- Clifford, M. N.; Knight, S.; Kuhnert, N. (2005) Discriminating between the six isomers of dicaffeoylquinic acid by LC-MSn. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **53**, 3821-3832.
- Cunha, D. A.; Vale, S. M. L. R.; Braga, M. J.; Campos, A. C. (2010) Integração e transmissão de preços no mercado internacional de café arábica. *Revista de Economia e Sociologia Rural*, **48(4)**, 515-542.
- EMBRAPA. Produção dos Cafés do Brasil ocupa 1,82 milhão de hectares em 2022. (2022). Disponível em: <https://www.embrapa.br/en/busca-de-noticias/-/noticia/68437155/producao-dos-cafes-do-brasil-ocupa-182-milhao-de-hectares-em-2022>. Acesso em: 25 de novembro de 2022.
- Erk, T.; Williamson, G.; Renouf, M.; Marmet, C.; Steilling, H.; Dionidi, F.; Barron, D.; Melcher, R.; Richling, E. (2012) Dose-dependent absorption of chlorogenic acids in the small intestine assessed by coffee consumption in ileostomists. *Molecular Nutrition & Food Research*, **56**, 1488-1500.
- Farah, A.; Paulis, T.; Trugo, C. L.; Martin, R. P. (2005) Effect of roasting on the formation of chlorogenic acid lactones in coffee. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **53**, 1505-1513.

- Farah, A.; Duarte, G. (2015) *Bioavailability and metabolism of chlorogenic acid from coffee*. Coffee in Health and Disease Prevention. Academic Press, p. 789-801.
- Gaascht, F.; Dicato, M.; Diederich, M. (2015) Coffee provides a natural multitarget pharmacopeia against the hallmarks of cancer. *Genes & Nutrition*, **10(6)**, 51.
- Gandhi, R.; Kaul, C. L.; Panchagnula, R. (1999) Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, **2(4)**, 160–170.
- García, L. R. P.; Bianchi, V. L. del. (2015) Capacidade antioxidante em resíduos da indústria cafeeira. *Brazilian journal of food technology*, **18(4)**, 307–313.
- Guignon, B.; Duquenoy, A.; Dumoulin, E. D. (2002) Fluid bed encapsulation of particles: Principles and practice. *Drying technology*, **20(2)**, 419–447.
- Laufenberg, G.; Kunz, B.; & Nystroem, M. (2003) Transformation of vegetable waste into value added products: (A) the upgrading concept; (B) practical implementations. *Bioresource Technology*, **87(2)**, 167–198.
- Liu, F.; Lizio, R.; Meier, C.; Petereit, H-U.; Blakey, P.; Basit, A. W. (2009) A novel concept in enteric coating: a double-coating system providing rapid drug release in the proximal small intestine. *Journal of Controlled Release*, **133**, 19-124.
- Moreira, M. E. de C.; Pereira, R. G. F. A.; Dias, D. F.; Gontijo, V. S.; Vilela, F. C.; de Moraes, G. de O. I.; Giusti-Paiva, A.; dos Santos, M. H. (2013) Anti-inflammatory effect of aqueous extracts of roasted and green *Coffea arabica* L. *Journal of Functional Foods*, **5(1)**, 466–474.
- Moreira, R. F. A.; Trugo, L. C.; Maria, C. A. B. (2000) Componentes voláteis do café torrado. Parte II. Compostos alifáticos, alicíclicos e aromáticos. *Química nova*, **23(2)**, 195–203.
- Ong, K.W.; Hsu, A.; Tan, B.K.H. (2013) Anti-diabetic and anti-lipidemic effects of chlorogenic acid are mediated by ampk activation. *Biochemical Pharmacology*, **85**, 1341-1351.
- Ohnishi, M.; Morishita, H.; Iwahashi, H.; Toda, S.; Shirataki, Y.; Kimura, M. (1994) Inhibitory effects of chlorogenic acids on linoleic acid peroxidation and haemolysis. *Phytochemistry*, **36**, 579-583.
- Parras, P.; Martínez-Tomé, M.; Jiménez, A. M.; Murcia, M.A. (2007) Antioxidante capacity of coffees of several origins brewed following three diferente procedures. *Food Chemistry*, **102**, 582-592.
- Pinto, M. P. M, Souza, L. F. G.; Nitz, M.; Castilho, G. J. C; Andreola, K. (2022) Produção de *pellets* e recobrimento entérico de biomassa de café verde: avaliação do perfil de dissolução de ácidos clorogênicos. Anais do 11º Seminário Mauá de Iniciação Científica.
- Santos, H. M. M.; Veiga, F. J. B.; Pina, M. E. T. de, Sousa, J. J. M. S. (2004) Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica: parte I. avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, **40(4)**, 455–470.
- Silva, S. (2003). Desenvolvimento do processo de recobrimento e secagem de microgrânulos em leito fluidizado. Tese de Doutorado em Engenharia Química.
- Souza, L. F. G.; Nitz, M.; Taranto, O. P. (2014) Film coating of nifedipine extended release pellets in a fluid bed coater with a Wurster insert. *BioMed Research International*, 1–11.
- Tavares, E. L. A. (2002) *A questão do café commodity e sua precificação: o “C Market” e a classificação, Remuneração e qualidade do café*. Universidade Estadual de Campinas. Campinas. Tese de Doutorado em Engenharia Agrícola.
- USP XXXII (2009) The United States Pharmacopeia, NF27, 3rd ed., 3083-3089.
- Vincent, J.-C. (1987) *Green Coffee Processing*. Coffee. Springer Netherlands, 1–33.
- Yashin, A.; Yashin, Y.; Wang, J. Y.; Nemzer, B. (2013) Antioxidant and antiradical activity of coffee. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, **2(4)**, 230–245.
- Yashin, A.; Yashin, Y.; Xia, X.; Nemzer, B. (2017) Chromatographic methods for coffee analysis: A review. *Journal of food research*, **6(4)**, 60.
- Zoubari, G.; Ali, R.; & Dashevskiy, A. (2019) Water-soluble and -insoluble polymers as binders for pellet preparation by extrusion/spheronization. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **49**, 1–5.