



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS

DESENVOLVIMENTO DE FORMAS FARMACÊUTICAS
SÓLIDAS CONTENDO ALTO TEOR DE PRODUTO SECO POR
ASPERSÃO DE FRUTOS DE *Libidibia ferrea* MART.

JACKELINE DE SOUZA MARINHO

MANAUS
2016



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS

JACKELINE DE SOUZA MARINHO

DESENVOLVIMENTO DE FORMAS FARMACÊUTICAS
SÓLIDAS CONTENDO ALTO TEOR DE PRODUTO SECO POR
ASPERSÃO DE FRUTOS DE *Libidibia ferrea* MART.

Orientador (a): Dra. Tatiane Pereira de Souza

Dissertação de mestrado submetida
ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas da
Universidade Federal do Amazonas
para obtenção do Título de Mestre
em Ciências Farmacêuticas.

MANAUS
2016

DESENVOLVIMENTO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS
CONTENDO ALTO TEOR DE PRODUTO SECO POR ASPERSÃO DE
FRUTOS *Libidibia ferrea* MART.

JACKELINE DE SOUZA MARINHO

Esta dissertação foi julgada para a obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas, Área de concentração: Bioanálises e Desenvolvimento de Produtos Farmacêuticos, Linha de Pesquisa: Desenvolvimento, avaliação da qualidade e da utilização de Insumos e Produtos Farmacêuticos e Cosméticos. Aprovada em sua versão final pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas.

Prof. Dr. José Pereira de Moura Neto
Coordenador PPGCF

Apresentada perante a Banca Examinadora composta pelos professores:

Profa. Dra. Tatiane Pereira de Souza - Presidente e Orientadora
Universidade Federal do Amazonas (UFAM)

Profa. Dra. Kátia Solange Cardoso Rodrigues dos Santos Geraldi - Membro interno
Universidade Federal do Amazonas (UFAM)

Prof. Dr. Maria Katherine Santos de Oliveira - Membro externo
Centro de Biotecnologia da Amazônia (CBA)

Manaus, 05 de Fevereiro de 2016

Esta dissertação é dedicada
ao meu amado Jesus Cristo
e a minha querida família.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que sempre foi meu consolo, minha fortaleza e meu sustento nessa caminhada. Sem o auxílio dele, nada seria possível.

A minha amada família que me transmitiu força e coragem, sempre acreditando que eu era capaz.

À orientadora Prof. (a) Tatiane Pereira de Souza por sua paciência, conhecimentos fornecidos e empenho na execução deste trabalho.

À querida amiga Adriana Ramos por ter me encorajado, pelas palavras de ânimo e por seu constante cuidado com a minha vida.

À estimada amiga Açussena Abrantes, que além de ter feito parte da execução desse trabalho, também me auxiliou com palavras de motivação.

Ao meu amigo e parceiro de laboratório Fabrício Rolim por ser sempre solícito e por toda a colaboração no decorrer desse trabalho.

Aos queridos amigos que sempre creram na minha capacidade e que logo eu chegaria na conclusão deste trabalho: Edna Márcia, Vanessa Almeida, Janayna Libório, Júnior Sousa, Michel Araújo, Josivaldo Reis, Priscila D'avila, e todas as meninas do Grupo de Amizade Sal e Luz.

Aos saudosos colegas de laboratório: Rafaela Chaves, Newton Leiros, Natasha Fernandes, Lorena Sampaio, Deisy Ferreira, pela colaboração e boa convivência.

Aos colaboradores dessa pesquisa, que auxiliaram na execução deste trabalho: grupo de pesquisa do Laboratório de Física Industrial da USP-RP (em especial a mestrande Rayssa Reis e Dr. Luiz Alexandre) e, também ao Dr. Juan Revilla da Loja de Produtos Naturais.

Agradeço.

Porque sou eu que conheço os planos que tenho para vocês, diz o Senhor, planos de fazê-los prosperar e não de lhes causar dano, planos de dar-lhes esperança e um futuro.

Jeremias 29:11

RESUMO

Libidibia ferrea é uma espécie vegetal de destaque no Brasil, uma vez que estudos farmacológicos demonstram potenciais efeitos terapêuticos, tais como anti-inflamatório e hipoglicemiante, atribuídos a substâncias ativas presentes, principalmente, na casca do caule e nos frutos. No entanto, os conhecimentos tecnológicos que propiciam a transformação da planta em uma forma farmacêutica final ainda são bastante incipientes. Por conseguinte, o objetivo desse estudo foi desenvolver e avaliar a viabilidade de obtenção de formas farmacêuticas sólidas contendo alto teor de produto seco por aspersão de frutos de *Libidibia ferrea*. O material vegetal foi obtido, processado e caracterizado de acordo com os parâmetros de controle de qualidade. O produto seco por aspersão (PSA) foi produzido a partir da otimização do processo de secagem da solução extrativa, que teve por finalidade melhorar o rendimento e as características físico-químicas do pó. O PSA otimizado foi utilizado para a produção de granulados, avaliando-se a eficiência do método por via úmida e o agente de granulação adequado. Os granulados produzidos foram caracterizados do ponto de vista tecnológico e utilizados como produto intermediário para a manipulação das cápsulas. Foi estudada a influência de diferentes reguladores de fluxo na formulação das cápsulas (estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio e dióxido de silício coloidal) por meio de ensaios preconizados pela Farmacopeia Brasileira (peso médio, desintegração e liodisponibilidade). A fim de avaliar a estabilidade química durante o processo de produção, determinou-se o teor de polifenóis totais em todas as etapas do processo. Os resultados obtidos permitiram verificar que a matéria-prima atende aos padrões de qualidade exigidos, podendo ser utilizada para a produção de formas farmacêuticas. O teor de polifenóis não sofreu grandes alterações durante o processo de secagem da solução extrativa, indicativo de que não houve degradação de constituintes. O Eudragit E[®] demonstrou ser um bom agente de granulação na concentração de 15%, originando granulados pouco friáveis (1,68%) e de elevado rendimento (80,6%) pelo método de granulação por via úmida. A presença dos reguladores de fluxo nas formulações não ocasionou diferenças significativas de acordo com os ensaios realizados, demonstrando que a utilização destes não implica em alterações que comprometam a qualidade e eficácia do produto. O perfil de dissolução demonstrou que as cápsulas não sofreram dissolução total (máximo 78,676%), fato que pode estar associado a diversos fatores relacionados à formulação, meio de dissolução, entre outros. Dessa forma, o presente estudo demonstrou que é viável a produção de formas farmacêuticas sólidas, como granulados e cápsulas, a partir do PSA da dada espécie vegetal. No entanto, estudos mais aprofundados ainda são necessários, principalmente quanto ao doseamento de marcadores químicos, a fim de analisar a estabilidade por método analítico.

Palavras-chaves: *Libidibia ferrea*, produto seco por aspersão, formas farmacêuticas sólidas.

ABSTRACT

Libidibia ferrea is an important plant species from Brazil, as pharmacology studies demonstrating potential therapeutic effects, such as anti-inflammatory and hypoglycemic associated with active substances, particularly in the stem bark and fruit. However, there are a few studies of the technological knowledge from transformation of the plant in a final dosage. Therefore, the aim of this study was to develop and assess the feasibility of obtaining solid dosage forms containing high spray dried product from fruit *Libidibia ferrea*. The plant material was collected, processed and characterized according to the quality control parameters. The spray dried extract (PSA) was produced from the optimization of the drying process of the extraction solution, which aimed to improve the yield and the physicochemical characteristics of the powder. The improved PSA was used to produce granulates, evaluating the efficiency of the method by wet and suitable granulating agent. The granules produced were characterized from a technological point of view and used as an intermediate for handling capsules. The influence of different flow regulators in the formulation of capsules (magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and colloidal silicon dioxide) was studied by means of tests recommended by the Brazilian Pharmacopoeia (weight average, disintegration and liodisponibility). In order to evaluate the chemical stability during the production process it was determined content of total polyphenols in all process steps. The results obtained showed that the raw material is within the required quality standards and can be used for the production of pharmaceutical forms. The polyphenols content has not changed significantly during the drying process of the extraction solution, indicating that there was no degradation of constituents. The Eudragit E[®] proved to be a good granulation agent at a concentration of 15%, resulting in somewhat friable granules (1.68%) and high yield (80.6%) granulating the wet method. The presence of the flow regulators in the formulations did not cause significant differences in accordance with the tests performed demonstrate that the use thereof does not imply changes which impair the quality and efficacy of the product. The dissolution profile showed that the capsules did not suffer total dissolution (up 78.676%), which may be associated with several factors related to the formulation, dissolution medium, among others. Thus, the present study demonstrated that it is feasible the production of solid dosage forms, such as granules and capsules from the PSA given plant species, however further studies are still needed, particularly for the determination of chemical markers in order to analyze the stability of analytical method.

Kew-Words: *Libidibia ferrea*, spray dried extract, solid dosage forms.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Árvore de <i>L. ferrea</i> Mart.....	24
Figura 2 - Folhas de <i>L. ferrea</i> Mart.....	25
Figura 3 - Frutos e sementes de <i>L. ferrea</i> Mart.	26
Figura 4 - Estrutura química do ácido gálico e ácido elágico	35
Figura 5 - Estrutura química de tanino condensado	37
Figura 6 - Estrutura química de tanino hidrolisável	38
Figura 7 - Esquema simplificado do equipamento <i>Spray dryer</i>	43
Figura 8 - Histograma de distribuição da matéria-prima vegetal de <i>L. ferrea</i> (Lote M).....	71
Figura 9 - Gráfico de retenção e passagem da matéria-prima vegetal de <i>L. ferrea</i> (Lote M)..	71
Figura 10 - Aspecto macroscópico dos Produtos Secos por Aspersão.....	76
Figura 11 - Gráfico de Pareto para a umidade residual dos Produtos Secos.....	78
Figura 12 - Fotomicrografia eletrônica de varredura de produtos secos por <i>spray-dryer</i> de <i>L. ferrea</i>	80
Figura 13 - Aspecto macroscópico dos granulados em diferentes concentrações de Eudragit E®.....	81
Figura 14 - Gráfico de retenção e passagem dos granulados com 15% de Eudragit E®	84
Figura 15 - Histograma de distribuição de partículas de Granulado com 15% de Eudragit E®	84
Figura 16 - Fotomicrografias de granulados de <i>L. ferrea</i>	85
Figura 17 - Curva de Calibração do Produto Seco de <i>L. ferrea</i>	89
Figura 18 - Perfil de dissolução das cápsulas no decorrer do tempo.....	90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação Taxonômica da espécie <i>L. ferrea</i> Mart.	23
Tabela 2 - Farmacógenos da <i>L. ferrea</i> Mart. relacionados a propriedades etnofarmacológicas	27
Tabela 3 - Delineamento fatorial 2 ³ para otimização das condições de secagem	58
Tabela 4 - Descrição do planejamento fatorial 2 ³ utilizado para a preparação dos PSA de <i>L. ferrea</i>	58
Tabela 5 - Condições operacionais de secagem de solução extrativa de entrecascas de <i>L. ferrea</i>	59
Tabela 6 - Composição das formulações dos granulados de <i>L. ferrea</i>	62
Tabela 7 - Relação Formulação x Tipo de regulador de fluxo	65
Tabela 8 - Identificação dos materiais vegetais de <i>L. ferrea</i>	69
Tabela 9 - Caracterização físico-química de lotes de MPV de <i>L. ferrea</i>	70
Tabela 10 - Parâmetros físico-químicos da solução extrativa padronizada de <i>L. ferrea</i> de diferentes lotes.....	73
Tabela 11 - Combinação de parâmetros para preparação dos diferentes PSAs.....	75
Tabela 12 - Umidade residual e rendimentos dos PSAs obtidos	77
Tabela 13 - Características físico-químicas do PSA 7 obtido a partir de solução extrativa de <i>L. ferrea</i>	79
Tabela 14 - Caracterização dos granulados com diferentes concentrações de Eudragit E [®]	82
Tabela 15 - Ensaio adicionais realizados com granulados Eudragit E [®] 15%	83
Tabela 16 - Composição das cápsulas a partir de granulados de <i>L. ferrea</i>	86
Tabela 17 - Peso médio e tempo de desintegração das quatro formulações de cápsulas em estudo.....	87
Tabela 18 - Percentual de PSA de <i>L. ferrea</i> dissolvido no decorrer de 90 minutos	90

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

RDC : Resolução de Diretoria Colegiada

L. ferrea: Libidibia ferrea

var.: Variedade da espécie vegetal

Mart.: Martius

INPA: Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia

PSA: Produto Seco por Aspersão

MPV: Matéria - Prima Vegetal

PT: Polifenóis Totais

FR: Fração de Retenção

FP: Fração de Passagem

FH: Fator de Hausner

IC: Índice de Carr

dB: Densidade Bruta

dC: Densidade de Compactação

PNPMF: Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos

SUS: Sistema Único de Saúde

RENISUS: Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesses ao SUS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

FNF: Formulário Nacional de Fitoterápicos

HEp-2: Células de Carcinoma Epidrmóide de Laringe Humana

F80: Fração Parcialmente Purificada

CBC: N- Carboxibutil quitosana

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral alfa

IL- 1α : Interleucina -1 alfa

DNA: Ácido Desoxirribonucléico

PKB: Proteína Quinase B

AMPK: Proteína Quinase Ativada por Adenosina Monofosfato

ACC: Acetil- CoA Carboxilase

RMN: Ressonância Magnética Nuclear

COX-2: Ciclo-oxigenase-2

CLAE: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

ECA: Enzima Conversora de Angiotensina

UFC: Unidade Formadora de Colônia

MEV: Microscópio Eletrônico de Varredura

SUMÁRIO

1. Introdução	15
2. Objetivos.....	20
2.1 Objetivo geral.....	21
2.2 Objetivos específicos	21
3. Revisão Bibliográfica.....	22
3.1 <i>Libidibia ferrea</i> (Mart. ex Tul.) L.P Queiroz var. <i>ferrea</i>	23
3.1.1 Aspectos Botânicos	23
3.1.2 Aspectos Etnofarmacológicos	26
3.1.3 Aspectos farmacológicos.....	27
3.1.3.1 Frutos.....	27
3.1.3.2 Casca	31
3.1.3.3 Sementes.....	33
3.1.4 Aspectos fitoquímicos.....	34
3.1.5 Taninos	36
3.1.5.1 Taninos condensados ou proantocianidinas	37
3.1.5.2 Taninos hidrolisáveis.....	37
3.1.5.3 Propriedades biológicas.....	38
3.1.6 Aspectos tecnológicos	39
3.2 Processos de secagem para a obtenção de extratos secos vegetais.....	41
3.2.1 Secagem em <i>Spray Dryer</i>	42
3.3 Granulação	45
3.3.1 Granulação por via seca	46
3.3.2 Granulação por via úmida	47
3.4 Cápsulas	47
4. Metodologia.....	51
4.1 Materiais	52
4.1.1 Equipamentos e acessórios.....	52
4.1.2 Solventes, reagentes e soluções.....	52
4.1.3 Substâncias de referência (padrão).....	53
4.1.4 Adjuvantes Farmacêuticos	53

4.1.5 Matéria-Prima Vegetal	53
4.2 Métodos	53
4.2.1 Obtenção da Matéria-Prima Vegetal (MPV).....	53
4.2.2 Caracterização da Matéria-Prima Vegetal.....	54
4.2.2.1 Determinação de perda por dessecação.....	54
4.2.2.2 Análise Granulométrica por tamisação	54
4.2.2.3 Determinação de teor de extrativos	54
4.2.3 Preparação e caracterização da solução extrativa	55
4.2.3.1 Determinação de resíduo seco.....	55
4.2.3.2 Determinação do pH.....	56
4.2.3.3 Determinação da densidade.....	56
4.2.3.4 Determinação de Polifenóis Totais (PT)	56
4.2.4 Otimização e obtenção do Produto Seco por Aspersão (PSA).....	57
4.2.5 Caracterização físico-química do PSA.....	59
4.2.5.1 Avaliação das características macroscópicas	59
4.2.5.2 Rendimento Operacional.....	59
4.2.5.3 Umidade residual.....	60
4.2.5.4 Determinação de Polifenóis Totais	60
4.2.5.5 Determinação das densidades bruta e de compactação, Fator de Hausner e Índice de Carr	61
4.2.5.6 Análise das partículas de PSA em Microscopia Eletrônica de Varredura	61
4.2.6 Desenvolvimento dos granulados.....	62
4.2.6.1 Preparação dos granulados	62
4.2.6.2 Caracterização dos granulados	62
4.2.6.2.1 Avaliação das características macroscópicas	62
4.2.6.2.2 Umidade residual.....	63
4.2.6.2.3 Rendimento de granulação	63
4.2.6.2.4 Análise granulométrica por tamisação	63
4.2.6.2.5 Determinação da Friabilidade	63
4.2.6.2.6 Determinação das densidades bruta e de compactação, fator de Hausner, Índice de Carr	64
4.2.6.2.7 Análise do granulado por microscopia eletrônica de varredura	64
4.2.6.2.8 Determinação de Polifenóis Totais	64
4.2.7 Desenvolvimento das cápsulas.....	65

4.2.7.1 Preparação das cápsulas	65
4.2.7.2 Controle de qualidade das cápsulas.....	66
4.2.7.2.1 Determinação do peso médio	66
4.2.7.2.2 Determinação de Polifenóis Totais	66
4.2.7.2.3 Determinação do tempo de desintegração.....	66
4.2.7.2.4 Determinação da biodisponibilidade.....	67
4.2.7.2.5 Curva de Calibração do Produto Seco.....	67
4.2.8 Análise dos dados.....	67
5. Resultados e Discussões.....	68
5.1 Caracterização da Matéria-Prima Vegetal.....	69
5.2 Obtenção e caracterização da Solução Extrativa.....	72
5.3 Otimização e caracterização do Produto Seco por Aspersão.....	74
5.4 Preparação e caracterização dos granulados	80
5.5 Obtenção e controle de qualidade das Cápsulas	86
Conclusões	92
Referências	95

1. Introdução

A utilização de fitoterápicos vem se consolidando nos últimos anos, representando um mercado muito promissor dentro do âmbito farmacêutico (ARAÚJO *et al*, 2006; COUTO *et al*, 2009). Algumas justificativas para esse crescente consumo podem ser devido a maior adesão dos pacientes a produtos de origem vegetal e insatisfação quanto à segurança e aos custos dos medicamentos alopáticos (MARQUES, 1992). A RDC nº 26/2014 classifica medicamento fitoterápico como

Produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal (BRASIL, 2014).

O Brasil ainda não é um destaque no mercado de fitoterápicos (YUNES *et al*, 2001). No entanto, há uma mobilização por parte do governo brasileiro para aumentar o investimento nesse seguimento econômico, com a criação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), que consiste em uma parceria entre o governo (por meio de financiamentos), universidades (pesquisa e desenvolvimento) e indústrias (fabricação) no sentido de estimular a obtenção e maior disponibilidade de medicamentos fitoterápicos (BRASIL, 2006b). Além disso, o Ministério da Saúde do Brasil, em 2008, estabeleceu o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, dentro do Sistema Único de Saúde (SUS), e também divulgou uma Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesses ao SUS (RENISUS) (BRASIL, 2009). Por meio da Política de Práticas Integrativas e Complementares, também foi garantido à população acesso seguro e racional ao uso de fitoterápicos (BRASIL, 2006a).

Diante do ascendente mercado de fitoterápicos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), visando a regulamentação para assegurar a qualidade desses produtos, publicou a RDC Nº 14/2010, que foi revogada pela RDC Nº 26/2014, a qual aprova o

regulamento técnico de medicamentos fitoterápicos junto ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2014). De acordo com Farias (2001), o controle de qualidade durante todo o processo de fabricação do fitoterápico é indispensável e fator determinante, embora não garanta a eficácia do produto.

A ciência tem grande interesse no desenvolvimento de pesquisas com plantas utilizadas na medicina popular, uma vez que há comprovação de que muitos dos produtos naturais usados provaram, mediante testes biológicos, que realmente possuem atividade terapêutica frente a diversas patologias (CORRÊA *et al*, 1998). A gigante Amazônia possui extensa área de densa floresta tropical, alta diversidade de espécies de animais e vegetais, distribuídas numa grande variedade de ecossistemas terrestres e aquáticos, traduzindo-se, assim, em um enorme potencial econômico e de recursos a serem explorados (BASSANI *et al*, 2005).

A transformação de soluções extrativas vegetais em extrato seco tem representado uma excelente alternativa para obtenção de um produto com melhores características tecnológicas, podendo ser incorporado em formas farmacêuticas, especialmente as sólidas, visto que essas têm inúmeras vantagens quando comparadas com as formas farmacêuticas líquidas, como maior estabilidade e menor volume por dose (SENNA *et al*, 1997). No entanto, geralmente os extratos secos apresentam alguns inconvenientes tecnológicos, como higroscopicidade, propriedades reológicas deficientes, necessidade de alta dosagem de uso, entre outras. Dessa forma, são necessários recursos que auxiliem a otimização dessas características tecnológicas, tais como: a seleção apropriada da técnica de secagem, o uso de adjuvantes farmacêuticos, a avaliação dos parâmetros de secagem e a caracterização do extrato, a fim de obter um extrato padronizado e adequado tecnologicamente (VASCONCELOS *et al*, 2005).

A secagem por aspersão ou nebulização é uma das técnicas de secagem mais utilizada para obtenção de extratos secos vegetais, e sua operação é realizada em equipamento denominado *Spray Dryer*. O princípio da técnica baseia-se na aspersão do extrato líquido numa câmara provida de ar quente, com intuito de obter a evaporação do solvente e a coleta do material seco (OLIVEIRA; PETROVICK, 2010). O extrato seco obtido pode ser utilizado como uma forma intermediária para produção de granulados, cápsulas, comprimidos, entretanto estudos de pré-formulação devem ser realizados para verificar a viabilidade de obtenção dessas formas farmacêuticas sólidas, bem como para determinar os adjuvantes necessários para a obtenção (SHAH *et al*, 1996).

A espécie vegetal *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L.P Queiroz var. *ferrea*, que anteriormente possuía nomenclatura taxonômica *Caesalpinia ferrea* Mart. ex Tul.var. *ferrea*, é conhecida popularmente por jucá ou pau-ferro, sendo uma espécie nativa e amplamente distribuída no Brasil, principalmente, na região Norte e Nordeste (SOUZA, L. *et al*, 2007). Preparações aquosas ou alcoólicas de *L. ferrea* têm sido utilizadas na medicina popular para o tratamento de várias doenças como o diabetes, reumatismo e câncer, além de estarem relacionadas com a amenização do processo inflamatório, diarreia, dor e outros distúrbios (PIO CORRÊA, 1984).

Estudos farmacológicos têm sido realizados a fim de comprovar a atividade terapêutica da dada espécie. Tais estudos têm demonstrado que os frutos da *L. ferrea* apresentam atividade hipoglicemiante, anti-inflamatória, quimiopreventiva do câncer e antimicrobiana (LIMA *et al*, 2012; MARREIRO *et al*, 2014; NAKAMURA *et al*, 2002a, 2002b; UEDA *et al*, 2001). Estudos fitoquímicos demonstraram a presença de ácido elágico e ácido gálico, que são monômeros de taninos hidrolisáveis (UEDA *et al*, 2001).

Estudos realizados com esta espécie vegetal, pelo grupo de pesquisa em produtos naturais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas,

demonstram promissora atividade antioxidante, bem como importante atividade inibidora da enzima alfa-glucosidase, o que pode ser atribuído à riqueza de polifenóis presentes na sua constituição química (COSTA, 2012).

No banco de teses da CAPES, há registro de mais de 20 trabalhos (teses e/ou dissertações) envolvendo a *L. ferrea*. Além disso, essa espécie é uma das 71 espécies da RENISUS e também faz parte do FNF. No entanto, a maioria das pesquisas está relacionada a estudos farmacológicos e agrônômicos, assim estimulando os estudos relacionados à padronização de produtos derivados e métodos analíticos para identificação de marcadores químicos e controle de qualidade da matéria-prima vegetal, além de um maior estudo da viabilidade de incorporação de extratos secos vegetais a partir de *L. ferrea* em formas farmacêuticas sólidas. Dessa forma, as pesquisas existentes fornecem subsídios e destacam essa espécie vegetal como bastante promissora para o desenvolvimento de produtos derivados, considerando a comprovada atividade biológica e viabilidade de cultivo da espécie vegetal.

Diante do exposto, o objetivo do presente estudo é o desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas contendo alto teor de PSA de frutos de *L. ferrea*, avaliando a viabilidade de obtenção de granulados e cápsulas.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Avaliar a viabilidade tecnológica de obtenção de formas farmacêuticas sólidas contendo alto teor de PSA de frutos de *L. ferrea* (Mart. ex Tul.) L.P Queiroz var. *ferrea*.

2.2 Objetivos específicos

- Otimizar e caracterizar, do ponto de vista tecnológico, o PSA de *L. ferrea*;
- Avaliar a viabilidade de obtenção de granulados de *L. ferrea* utilizando a técnica de granulação por via úmida;
- Selecionar e verificar a influência de adjuvantes farmacêuticos na obtenção de granulados;
- Caracterizar, do ponto de vista físico-químico, os granulados obtidos;
- Avaliar a viabilidade de obtenção da forma farmacêutica cápsula contendo produto derivado de *L. ferrea*;
- Verificar a influência de reguladores de fluxo na obtenção das cápsulas;
- Realizar controle de qualidade das cápsulas obtidas.

3. Revisão Bibliográfica

3.1 *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L.P Queiroz var. *ferrea*

3.1.1 Aspectos Botânicos

L. ferrea (Mart. ex Tul.), popularmente, conhecida como jucá, pau-ferro, ibirá-obi, imirá-itá (SOUZA, L. *et al*, 2007), é uma espécie nativa do Brasil e está distribuída por toda a região tropical e subtropical do país, especialmente nas regiões Norte e Nordeste (FREITAS *et al*, 2012). Na Amazônia está amplamente distribuída nos estados do Pará, Roraima, Amazonas, Rondônia e Amapá (SILVA *et al*, 1989).

A classificação taxonômica da espécie *L. ferrea* pode ser descrita conforme a Tabela 1 (LIMA, 2010):

Divisão	Magnoliophyta (Angiospermae)
Classe	Magnoliopsida (Dicotyledonae)
Subclasse	Rosidae
Ordem	Febales
Família	Fabaceae
Subfamília	Caesalpiniaceae (Caesalpinioideae, Leguminosae)
Espécie	<i>Libidibia ferrea</i> Martius ex Tulasne var. <i>ferrea</i>

Tabela 1 - Classificação Taxonômica da espécie *L. ferrea* Mart.

A *L. ferrea* Mart. var. *ferrea* é uma árvore de médio porte, que pode atingir até 15 metros de altura (Figura 1). O tronco tem de 40-60 cm de diâmetro, apresenta manchas brancas, casca lisa e cilíndrica. A árvore é bastante ornamental, podendo ser utilizada na arborização de ruas e avenidas e aproveitada para o plantio em áreas degradadas. Ocorre comumente na vegetação de caatinga, no agreste e sertão nordestino (PRANCE; SILVA,

1975). Essa variedade pode ter sido trazida para a Amazônia por imigrantes nordestinos durante o período da borracha. A floração ocorre na estação seca e se estende até o início da estação chuvosa. Já a frutificação ocorre no final da estação seca e se prolonga pela chuvosa. É uma árvore que produz uma alta quantidade de frutos (LORENZI, 2014).



Figura 1 - Árvore de *L. ferrea* Mart.

FONTE: Souza, L. A. - Departamento de Ciências Agronômicas– INPA / AM

De acordo com a descrição de Galdino e colaboradores (2007), as folhas adultas apresentam-se com o tamanho de 7-20 cm. O pecíolo, que é o eixo de sustentação das folhas, apresenta-se com pêlos curtos e amarelados (Figura 2). Os frutos (também denominados de vagens) possuem dimensão de 8,3 x 1,8 x 0,8 cm, têm formato oblongo, levemente achatado, base arredondada e curvada, ápice arredondado, mostram-se verdes quando imaturos e marrom na maturação (Figura 3). As sementes estão situadas em cavidades individuais distintamente visíveis, apresentam disposição unisseriada e transversal. A semente tem o

tamanho médio de 0,9 x 0,5 x 0,5 cm, com coloração verde claro a amarelado, opaca, de consistência firme, forma ovóide a discóide, base achatada e ápice arredondado (Figura 3). No período de floração, as flores apresentam-se amareladas, pequenas e em cachos.



Figura 2 - Folhas de *Libidibia ferrea* Mart.

FONTE: Souza, L. A. – Departamento de Ciências Agrônômicas– INPA / AM



Figura 3 - Frutos e sementes de *L. ferrea* Mart.

FONTE: Souza, L. A. - Departamento de Ciências Agronômicas– INPA / AM

3.1.2 Aspectos Etnofarmacológicos

A medicina popular aponta inúmeras propriedades para o emprego de diferentes partes (farmacógenos) da espécie *L. ferrea*. Em geral, tem sido relatado seu uso em afecções pulmonares, diabetes, reumatismo, câncer, distúrbios gastrintestinais, diarreia, inflamação, e como antifúngico, antibacteriano, antiulcerogênico e analgésico (OLIVEIRA *et al*, 2010).

A Tabela 2 relaciona alguns farmacógenos da espécie com algumas propriedades relatadas (CREPALDI *et al*, 1998; SOUZA, 2009):

Farmacógenos	Propriedades etnofarmacológicas
Casca	Depurativo, tratamento de contusões, cicatrizante, tratamento de feridas cutâneas
Frutos	Tratamento da anemia e diabetes
Raízes	Antipirética e hipoglicêmica
Sementes	Depurativo
Madeira	Anticatarral e ciatrizante

Tabela 2- Farmacógenos da *L. ferrea* Mart. relacionados a propriedades etnofarmacológicas

3.1.3 Aspectos farmacológicos

3.1.3.1 Frutos

Um estudo de Lima e colaboradores (2012) avaliou a atividade antinociceptiva e anti-inflamatória de extrato etanólico de frutos de *L. ferrea*. Na avaliação da atividade anti-inflamatória foi observada a inibição do edema de orelha em ratos tratados de 66,6% em relação ao controle (indometacina). O extrato também inibiu a permeabilidade vascular induzido por ácido acético e foi capaz de reduzir a migração de células para a cavidade peritoneal induzido pelo tioglicolato. No teste de contorção, que foi induzida pelo ácido acético, o extrato etanólico, nas concentrações de 12,5; 25 e 50 mg/kg reduziu significativamente o número de contorções em 24,9%, 46,9% e 74,2%, respectivamente. Em suma, os resultados demonstraram o potencial da *L. ferrea* como anti-inflamatório.

Freitas e colaboradores (2012), em estudo realizado utilizando o extrato bruto de frutos da *L. ferrea*, bem como uma fração parcialmente purificada (F80), revelou que as preparações demonstraram atividades anti-inflamatórias, pois reduziram o número de leucócitos e o nível de nitrito em exsudatos inflamatórios quando o ensaio anti-inflamatório foi realizado (peritonite induzida por carragenina), além de atividade antinociceptiva, visto

que ambos inibiram a resposta de contorção induzida em ratos por ácido acético. No entanto, nem o extrato e nem F80 apresentaram atividades citotóxicas ou antitumorais em linhagens de células de sarcoma e células HEp-2 (células de carcinoma epidermóide de laringe humana).

Pereira e colaboradores (2012) também executaram um estudo avaliando o perfil anti-inflamatório dos frutos de *L. ferrea*, utilizando isolados de frações polissacarídicas dos extratos. A cromatografia de camada iônica revelou três principais frações polissacarídicas (denominadas de FI, FII e FIII). Os resultados demonstraram que as frações polissacarídicas dos frutos apresentam potente atividade anti-inflamatória por meio da modulação negativa de histamina, serotonina, bradicinina, prostaglandinas e óxido nítrico liberados no edema induzido por carragenina. A fração FIII apresentou uma resposta positiva, pois interferiu tanto em nível vascular quanto em eventos inflamatórios celulares, revelando-se um componente ativo para tratar estados inflamatórios.

Dias e colaboradores (2013) elaboraram matrizes poliméricas a partir de N-carboxibutil quitosana (CBC), colágeno/celulose (Promogran[®]) e base de ácido hialurônico (Hyalofill[®]), que foram carregadas com extrato obtido a partir de frutos de *L. ferrea*, a fim de desenvolver curativos dotados de atividade anti-inflamatória. O extrato foi incorporado aos curativos por um método de deposição/ impregnação por fluido supercrítico. Os curativos demonstraram apresentar uma boa atividade anti-inflamatória, pois ocasionaram uma baixa expressão de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-1 α , bem como diminuição da produção de óxido nítrico. No entanto, tal efeito foi de alguma forma neutralizado por uma atividade pró-inflamatória apresentada pela CBC.

Ueda e colaboradores (2001) isolaram inibidores de aldose-redutase de extrato de frutos de *L. ferrea*. Foram isolados dois compostos denominados de ácido elágico e ácido elágico 2- (2,3,6-tri-hidroxi-4-carboxifenil), e estes inibiram a aldose redutase de forma não-competitiva, demonstrando, dessa forma, uma provável ação hipoglicêmica.

Nakamura e colaboradores (2002a) avaliaram o efeito anti-tumoral a partir de extrato de acetato de etila de frutos de *L. ferrea*, *in vitro*, pelo ensaio de ativação de antígeno precoce *Epstein Barr*. Os componentes ativos foram identificados como ácido gálico e metilgalato. Um total de 49 compostos foram associados a esses compostos e analisados, relacionando estrutura *versus* atividade. Três compostos, derivados de acetofenona, 2,6-dihidroxiacetofenona, 2,3,4 trihidroxiacetofenona e 2,4,6-triacetofenona se destacaram por mostrarem uma potente atividade inibitória tumoral.

Nakamura e colaboradores (2002b) examinaram o efeito de dois constituintes ativos, ácido gálico e metilgalato, isolados de extrato etanólico de frutos de *L. ferra*, no processo de crescimento de tumor em dois estágios da carcinogênese *in vivo*. Os estudos demonstraram uma diminuição significativa do número médio de papilomas por animal estudado.

Silva e colaboradores (2011), em seus estudos, tiveram como objetivo explorar as capacidades antioxidantes e de proteção de DNA de extratos etanólicos de frutos de três espécies vegetais: *Anadenanthera colubrina*, *Libidibia ferrea* e *Pityrocarpa moniliformis*. Esses extratos foram testados utilizando cinco métodos (Fosfomolibdênio, ensaio de poder redutor, superóxido, peróxido de hidrogênio e eliminação de óxido nítrico), além da capacidade de proteção de DNA. As três espécies apresentaram um teor relevante de compostos fenólicos e potencial atividade oxidante, de acordo com os resultados obtidos dos testes, o que pode estar relacionado com o conteúdo fenólico presente. Além disso, os extratos apresentaram a capacidade de reparar o dano de DNA induzido por radicais hidroxila. Sendo assim, as espécies estudadas demonstram um potencial bastante representativo para sua utilização na manutenção da estabilidade oxidativa da matriz de alimentos, cosméticos e/ou preparações farmacêuticas.

Sampaio e colaboradores (2009) utilizando extrato metanólico de frutos de *L. ferrea* demonstraram que o extrato pode inibir o crescimento *in vitro* de patógenos orais pelo método

de microdiluição em células planctônicas (*Candida albicans*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus oralis* e *Lactobacillus casei*) e modelo de biofilme para múltiplas espécies, utilizando a clorexidina como controle positivo.

Marreiro e colaboradores (2014) realizaram um estudo com extrato etanólico de frutos de *L. ferrea* caracterizando o mesmo por alguns ensaios físico químicos (pH, sedimentação e densidade) e microbiológicos (ausência ou presença de microrganismos contaminantes e atividade). Os resultados demonstraram estabilidade físico-química e microbiológica do extrato estudado, bem como atividade antibacteriana frente às cepas de *Streptococcus mutans* e *Streptococcus oralis*.

Peters e colaboradores (2008) verificaram a toxicidade de extrato aquoso de frutos de *L. ferrea* administrado a ratas *Wistar* durante o período de implantação do blastocisto (quinto ao sétimo dia de gestação). A toxicidade materna foi avaliada indiretamente por meio de: peso corporal, ingestão de alimentos e água, atividade locomotora, pilo-ereção, diarreia, sangramento vaginal, peso de fígado e rins e as mortes. O número de corpos lúteos, implantes, reabsorções e fetos vivos e mortos foram registrados. Foram calculados os índices de reabsorção e implantação. De acordo com os resultados obtidos, no modelo experimental desenvolvido, nenhuma das variáveis analisadas apresentaram diferenças significativas, o que sugeriu que a *L. ferrea* não apresenta toxicidade para a mãe e nem interfere com a implantação do blastocisto.

Lucinda e colaboradores (2010), utilizando extrato aquoso de frutos *L. ferrea*, investigaram a atividade anti-fertilidade dessa espécie vegetal. Para essa investigação foi avaliado o efeito e a segurança da exposição a longo prazo de *L. ferrea* em órgãos vitais de ratos *Wistar* machos, no sistema reprodutor e na produção de espermatozóides. Os ratos machos adultos e imaturos foram tratados com um nível de dose de 300 mg/kg de peso corporal de *L. ferrea*, administrada durante um ou dois ciclos de espermatogênese. Os órgãos

reprodutores e vitais foram analisados e os espermatozoides foram coletados a partir da secreção epididimal do epidídimo direito. Os resultados apontaram que a administração, a longo prazo, de *L. ferrea* não afetou significativamente o corpo, os órgãos reprodutivos e vitais e a produção de gametas. Assim, os resultados sugeriram que a planta não interfere no funcionamento normal do aparelho reprodutor de ratos *Wistar*.

Martins e colaboradores (2013), partindo de extratos hidroetanólicos de frutos de *L. ferrea* e *Paullina cupana*, testaram a atividade antifúngica e antimicotoxigênica contra *Aspergillus parasiticus*, utilizando o método de diluição em ágar. Os tratamentos utilizados foram em três concentrações (1,08; 1,62 e 3,24%). Nenhum tratamento inibiu completamente o crescimento dos fungos, contudo *Aspergillus parasiticus* foi reduzido pelo tratamento quando comparado com o controle. A produção de aflatoxinas (AFB1, AFB2, AFG1 e AFG2) pelo fungo em questão foi reduzida mais eficientemente quando tratado com extrato de *L. ferrea* do que com extrato de *Paullinia cupana*. Os autores concluíram que a redução importante na produção de aflatoxinas por extrato de frutos de *L. ferrea* sugere que moléculas fitoquímicas podem ser usadas isoladamente ou em conjunto com outras substâncias para controlar a produção de metabólitos tóxicos, sendo necessários maiores estudos para caracterizar a substância ativa, definir toxicidade e avaliar viabilidade econômica.

3.1.3.2 Casca

Araújo e colaboradores (2014) realizaram um estudo com objetivo de obter, caracterizar e mostrar atividade antimicrobiana, analgésica e anti-inflamatória de extratos aquosos e extratos água-acetona de três espécies vegetais: *L. ferrea* (casca), *Parapiptadenia rigida* (casca) e *Psidium guajava* (folhas). Foi utilizado como método de extração a turbo-extração, e a cromatografia líquida de alta eficiência para quantificação de taninos hidrolisáveis (ácido gálico) e taninos condensados (catequinas). Para avaliar a atividade

antimicrobiana foram utilizados os métodos da difusão em ágar e microdiluição contra cepas gram-positivas (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* INCQS 00016, *Enterococcus faecalis* ATCC29212 e *Staphylococcus aureus* meticilina resistentes), além de cepas gram-negativas (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella enteritidis* INCQS00258, *Shigella flexneri* e *Klebsiella pneumoniae*). A atividade anti-inflamatória foi determinada pelo modelo de migração de leucócitos e a atividade analgésica pelo teste da placa quente e contorções abdominais induzidas por ácido acético. Os resultados demonstraram que a maior quantidade de catequina foi encontrada no extrato aquoso de *L. ferrea* em relação às demais espécies vegetais testadas. Além disso, todos os extratos apresentaram atividade contra bactérias gram-positivas. Na avaliação da concentração inibitória mínima, a bactéria gram-positiva mais suscetível foi *Staphylococcus epidermidis* e a bactéria gram-negativa mais suscetível foi *Shigella flexneri*. Na avaliação da atividade anti-inflamatória, todos os extratos inibiram a migração de leucócitos ($p < 0,05$). No teste das contorções induzidas por ácido acético, os resultados mais significativos foram com o extrato aquoso de *Parapiptadenia rigida* (50 mg/kg), extrato água-acetona de *Parapiptadenia rigida* (100mg/kg e 200 mg/kg) e extrato acetona-água de *Psidium guajava*. Os autores concluíram que a escolha do solvente correto é um parâmetro muito importante para preservar os componentes químicos das plantas, ácido gálico e catequina, que são os prováveis responsáveis pelas atividades biológicas encontradas nos extratos.

Menezes e colaboradores (2007) estudaram os efeitos cardiovasculares do extrato da casca do caule de *L. ferrea*. Os resultados demonstram, por meio de ensaios *in vivo* e *in vitro*, que na dose de 40 mg/kg o extrato induziu hipotensão associada à taquicardia em ratos normotensos. Além disso, induziu vasodilatação em artéria mesentérica de rato, que se sugere ser mediada por aberturas de canal K^+ / ATP sensíveis. A planta mostrou potencial para

tratamento da hipertensão, sendo ainda necessários maiores estudos para avaliar segurança e margem terapêutica em uso humano.

Vasconcelos e colaboradores (2011) investigaram as propriedades hipoglicemiantes da casca do caule de *L. ferrea* em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina e examinaram os efeitos do extrato aquoso na fosforilação da proteína quinase B (PKB), AMP-proteína-quinase ativada (AMPK) e acetil-CoA carboxilase (ACC) no músculo esquelético e no fígado, utilizando a técnica de *Western Blot*. Os resultados indicaram que o extrato tem propriedades hipoglicemiantes e possivelmente atua para regular a absorção de glicose no fígado e músculos por meio da ativação de proteína quinase B.

Nozaki e colaboradores (2007) isolaram o primeiro derivado de chalcona do caule de *L. ferrea*, pauferrol A, que é um trímero de chalcona fundido por um anel ciclobutano, que, por sua vez, apresentou atividade inibitória potente contra a topoisomerase II humana e inibição da proliferação celular.

Ohira e colaboradores (2013) isolaram novos dímeros de chalcona a partir de extrato acetônico de cascas do caule de *L. ferrea*: pauferrol B e pauferrol C. Suas estruturas foram determinadas com base na espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Essas moléculas mostraram atividade inibidoras potentes contra a topoisomerase II humana e a proliferação celular por meio da indução de apoptose em leucemia humana em células HL 60.

3.1.3.3 Sementes

Cavalheiro e colaboradores (2009) investigaram as propriedades biológicas presentes no extrato aquoso de sementes de *L. ferrea* na busca por substâncias de interesse industrial e farmacológico. Os resultados revelaram a presença de atividade celulásica, amilásica, anticoagulante e atividade larvicida contra *Aedes aegypti*. No entanto, não foram observadas as atividades tóxica aguda, hemolítica, heparinásica, antibacteriana e antifúngica.

Lopes e colaboradores (2013) avaliaram a atividade de um polissacarídeo sulfatado presente nas sementes de *Libidibia ferrea* na replicação do vírus do *Herpes simplex* e do Poliovírus. Os resultados indicaram que a substância testada representa um potente inibidor viral, pois interferiu na replicação de ambos os vírus.

Sawada e colaboradores (2014) avaliaram o efeito antinociceptivo do extrato aquoso de semente de *L. ferrea* e da porção lipídica extraída a partir de extrato acetônico, elucidando parcialmente seus mecanismos de ação. Com esse intuito, foram utilizados testes histoquímicos, cromatografia em fase gasosa para caracterizar os ácidos graxos da porção lipídica e substâncias químicas no extrato aquoso. Além disso, realizaram o teste de contorção abdominal induzida por ácido acético, dor induzida por formalina e teste da placa quente nos ratos em estudo. Em todas as experiências, o extrato aquoso ou porção lipídica das sementes de *L. ferrea* foram administrados por via sistêmica em doses de 1,5 e 10 mg/kg. Os resultados mostraram que o extrato aquoso e a porção lipídica apresentaram efeito antinociceptivo dose-dependente em todos os ensaios, indicando propriedades anti-inflamatórias e analgésicas centrais e periféricas. Além disso, o uso de atropina (5 mg/kg) e naloxona (5 mg/kg) no teste de contorção abdominal foi capaz de reverter o efeito antinociceptivo da porção lipídica das sementes, indicando que um dos componentes lipídicos é responsável pela ação antinociceptiva em ratos. Assim, os resultados sugeriram que a atividade antinociceptiva das sementes de *L. ferrea* possivelmente está relacionada a inibição de receptores opióides, colinérgicos e da via da ciclo-oxigenase-2 (COX-2), visto que o componente principal é o ácido linoléico, que foi descrito em estudos anteriores por exercer essa atividade.

3.1.4 Aspectos fitoquímicos

De acordo com estudos de Ueda e colaboradores (2001), nos frutos de *L. ferrea* há presença de ácido gálico e ácido elágico (Figura 4), que são monômeros de taninos

hidrolisáveis e são os supostos responsáveis pela capacidade de inibição da enzima aldose-redutase.

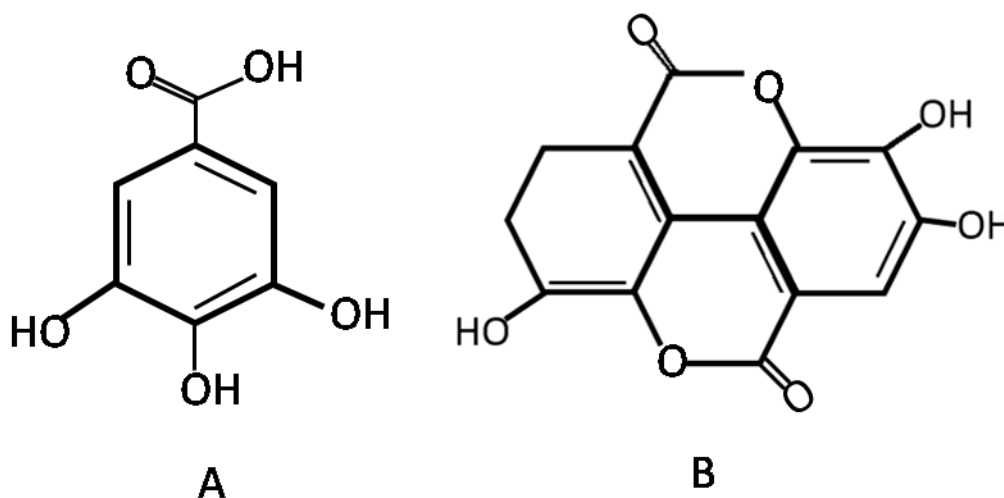


Figura 4- Estrutura química do ácido gálico (A) e ácido elágico (B)

Barakat (2011) validou um método analítico de uma solução extrativa dos frutos de *L. ferrea* por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), comprovando a presença de ácido gálico e ácido elágico, os quais foram selecionados como padrões.

Port's e colaboradores (2013) avaliaram os compostos fenólicos e capacidade antioxidante de nove infusões de folhas de espécies vegetais da região amazônica (*Chrysobalanus icaco*, *Luehea speciosa*, *Cymbopogon citratus*, *Lippia alba*, *Annona muricata* L, *Bauhinia unguolata*, *Fridericia chica*, *Croton spp*, *L. ferrea*.). Entre as espécies estudadas, o extrato metanólico de *Libidibia ferrea* foi o que apresentou maior teor de polifenóis totais (68,13 mg equivalentes de ácido gálico). Os principais compostos encontrados foram a quercetina (0,13 mg/g) e o ácido gálico (0,59 mg/g). Os resultados também indicaram uma alta capacidade antioxidante em relação às demais espécies estudadas.

Paufferol A, B e C (derivados de chalcona) foram isolados do caule de *L. ferrea* (NOZAKI *et al* 2007; OHIRA *et al*, 2013).

Gonzalez (2005) descreveu a presença de flavonoides e taninos em seu estudo com caule e folhas de *L. ferrea*. Exclusivamente nas folhas foi relatada a presença de saponinas, cumarinas e derivados antracênicos. O teor de taninos na droga vegetal de folha foi de 7,13% e caule 2,26%. Os padrões utilizados para comparação do perfil cromatográfico no caule foram ácido clorogênico, naringenina e ácido caféico, e ácido gálico para as folhas.

Araújo e colaboradores (2014) encontraram uma alta quantidade de catequinas em extrato de caule de *L. ferrea* (1,07 µg/g) em relação as demais espécies analisadas: *Psidium guajava* (1,04 µg/g) e *Parapiptadenia rigida* (1,0 µg/g). As catequinas pertencem a família de polifenóis e apresentam ação antioxidante.

3.1.5 Taninos

Os taninos são definidos como substâncias fenólicas derivadas do metabolismo secundário de plantas. Grande parte dos vegetais são ricos em taninos, podendo ser encontrados nas raízes, cascas, folhas, lenhos, frutos, sementes e seiva. O teor de taninos pode variar entre os vegetais, e até mesmo entre as diferentes partes da mesma planta. Normalmente, são encontrados nos vacúolos das plantas (BATTESTIN *et al*, 2004).

Essa classe de substâncias tem como principais características: solubilidade em água (exceto os de elevado peso molecular), habilidade de ligar-se às proteínas, além de ter a capacidade de ligar-se à celulose e à pectina para formar complexos (HASLAM, 1996; PINTO, 2003). Os taninos podem ser classificados em: taninos condensados ou proantocianidinas e taninos hidrolisáveis, que são ésteres do ácido gálico e seus dímeros (ácido digálico ou hexaidroxidifênico e elágico) com monossacarídeos (CARVALHO, 2007).

3.1.5.1 Taninos condensados ou proantocianidinas

São polímeros constituídos por duas ou mais unidades de flavan-3-ol (Figura 5). Quando aquecidos em meio ácido esses compostos geram antocianidinas (reação de *Bate-Smith*), por isso também são conhecidos como proantocianidinas. São mais encontrados na dieta do que os taninos hidrolisáveis. Estão presentes em concentrações importantes em frutos (uvas, maçãs), bebidas derivadas, no cacau e chocolate (CARVALHO, 2007).

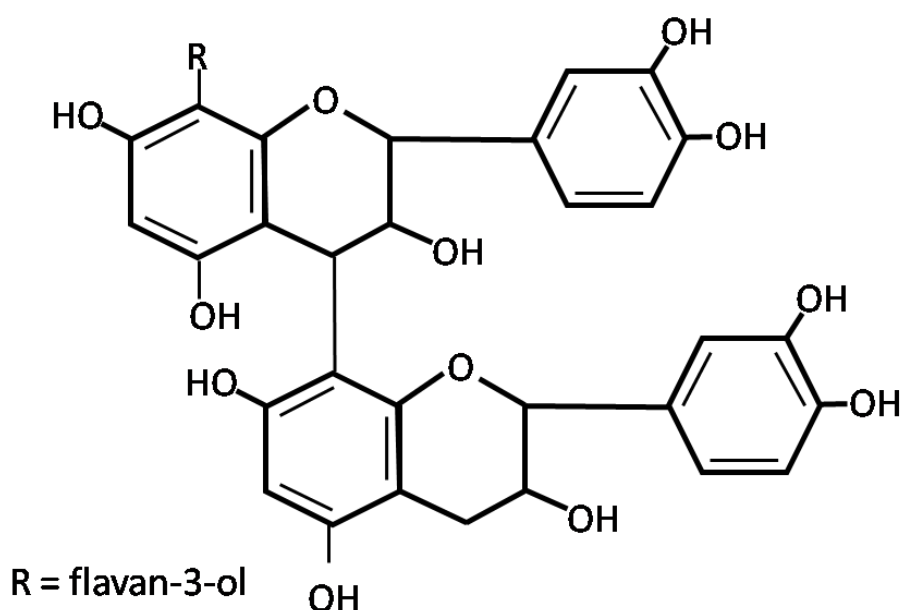


Figura 5 - Estrutura química de tanino condensado

3.1.5.2 Taninos hidrolisáveis

São constituídos de misturas de fenóis simples, como o pirogallol e ácido elágico, além de ésteres do ácido gálico ou digálico com açúcares, como a glicose (Figura 6). Podem ser facilmente hidrolisáveis em condições ácidas ou básicas. A unidade básica estrutural desse tipo de tanino é um poliol, normalmente D-glicose, com seus grupos hidroxilas esterificados pelo ácido gálico (galotaninos) ou pelo hexadihidroxifênico (elagitaninos), ligados por uma ligação éster (BATTESTIN *et al*, 2004)

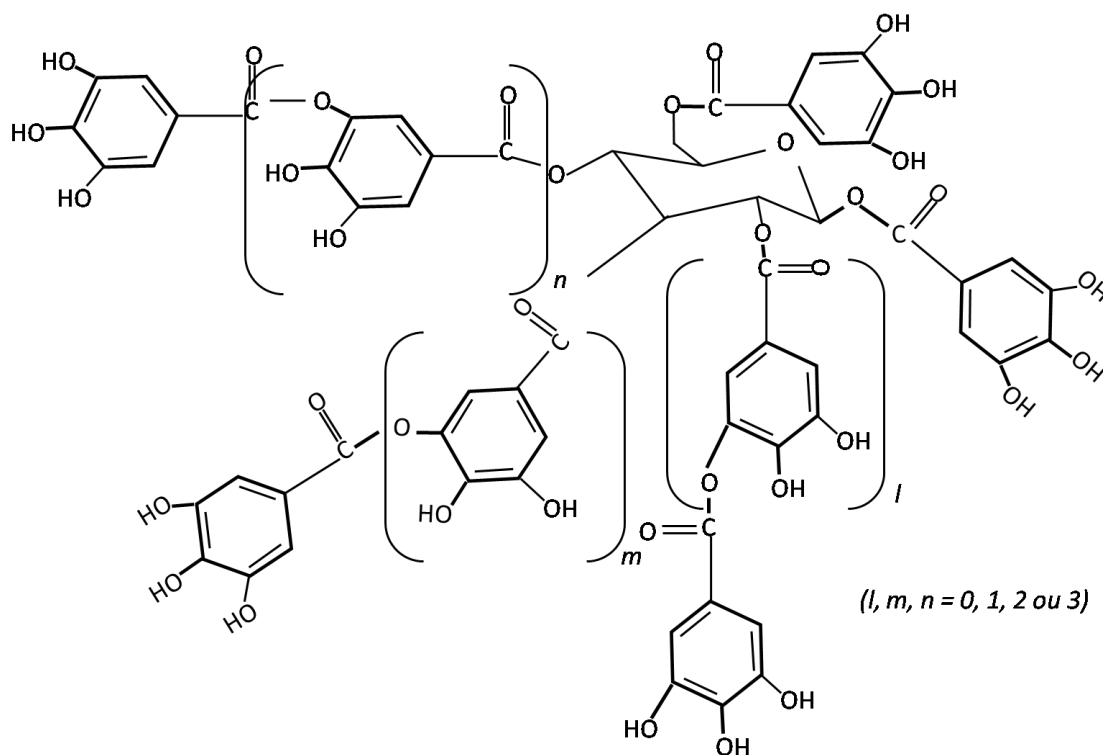


Figura 6 - Estrutura química de tanino hidrolisável

3.1.5.3 Propriedades biológicas

Em muitas espécies vegetais, os taninos representam as macromoléculas que conferem sua atividade biológica, constituindo os princípios ativos. Na medicina natural, os extratos de plantas contendo taninos são utilizados como adstringentes, antidiarreicos, diuréticos, anti-inflamatórios, antissépticos e hemostáticos. Além disso, tem capacidade de precipitar metais pesados e alcaloides (exceto morfina) (KHANBABAE; REE, 2001).

A propriedade antisséptica dos taninos pode ser explicada pela capacidade que eles possuem em precipitar as proteínas das células, formando uma barreira protetora composta pelo complexo tanino-proteína e/ou polissacarídeo sobre a pele ou mucosa danificada, evitando, assim, a proliferação de microrganismos (HASLAM, 1996).

Os taninos apresentam um alto poder antioxidante e essa capacidade é importante para a defesa química vegetal, pois podem atuar no processo de estabilização de radicais livres, que são responsáveis pela suberização e lignificação das paredes celulares e ligação oxidativa cruzada de proteínas das paredes celulares (PAIVA *et al*, 2002).

3.1.6 Aspectos tecnológicos

Marinho e colaboradores (2008) realizaram um estudo a partir de frutos de *L. ferrea* com a finalidade de verificar a influência do local de coleta da planta quanto a alguns parâmetros físico-químicos. Para tanto, os autores verificaram as propriedades físico-químicas dos frutos de *L. ferrea* coletados em várias localidades da cidade de Manaus/AM, e os resultados mostraram que há diferença significativa quanto aos parâmetros encontrados no material vegetal das diferentes localidades, principalmente, quanto ao teor de extrativos, que variou de 28,7 g% a 40,5 g%. Esse estudo também representou um passo inicial para a padronização de uma solução extrativa, pois, por meio de delineamento fatorial, no qual as variáveis independentes eram o líquido extrator e o método extrativo, sugeriu-se que, para essa parte da planta, o líquido extrator mais eficiente é a água e o processo extrativo, a decocção.

Barakat (2011) realizou um estudo de avaliação da viabilidade de obtenção de formas farmacêuticas plásticas contendo extrato seco dos frutos de *L. ferrea*. A forma farmacêutica plástica de escolha para a incorporação do extrato foi o gel à base de Carbopol[®], no qual foi incorporado o extrato seco nas concentrações 2,5%, 5% e 7,5% (m/V). O estudo de controle de qualidade demonstrou que todas as formulações se apresentaram adequadas quanto às propriedades físico-químicas, com pH compatível com a pele e comportamento não-newtoniano. A atividade antimicrobiana foi testada frente às cepas de *Escherichia coli*,

Staphylococcus aureus, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis* e *Candida albicans*, empregando-se o método de difusão em ágar com pocinhos e halo de inibição. Os resultados revelaram que a melhor atividade foi frente à *Candida albicans*. Entre as formulações obtidas, a que apresentou melhor viabilidade tecnológica foi o gel com 5% de extrato seco, avaliando-se o perfil microbiológico e reológico.

Costa (2012) desenvolveu e realizou a caracterização tecnológica de PSAs a partir de solução extrativa aquosa das cascas do caule de *L. ferrea*. Para a produção dos produtos secos foi feito um delineamento fatorial do tipo 2^3 , tendo como variável independente o tipo de adjuvante de secagem, dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina e goma arábica, e como variável dependente as características tecnológicas e biológicas dos produtos obtidos. Além disso, foi avaliada a capacidade de inibição *in vitro* da enzima conversora de angiotensina (ECA) e da α -glucosidase pelos produtos obtidos. De acordo com os resultados, os adjuvantes adicionados à solução extrativa não contribuíram para um rendimento superior quando comparado ao extrato seco sem adjuvante. No entanto, o PSA contendo apenas Aerosil® apresentou as melhores características reológicas e teve resultado satisfatório nas análises envolvendo rendimento, umidade residual e teor de taninos totais. Quanto à avaliação da atividade inibitória da α -glucosidase, no modelo experimental *in vitro*, todos os produtos oriundos da *L. ferrea* inibiram, significativamente, a enzima α -glucosidase. Em contrapartida, não houve atividade inibitória para a ECA.

Marinho & Souza (2012) avaliaram a viabilidade de obtenção de cápsulas contento alto teor de PSA de frutos de *L. ferrea*, em que foi analisado a influência dos adjuvantes farmacêuticos (material de enchimento e lubrificante) nos parâmetros de controle de qualidade das cápsulas (aparência, peso médio, tempo de desintegração e liodisponibilidade). Os autores concluíram que o tipo de material de enchimento é fator significativo das características dessas formas farmacêuticas e que o tipo de lubrificante pouco influencia, e

mostraram as dificuldades tecnológicas de se obter uma forma final cápsulas contendo 75% de PSA.

3.2 Processos de secagem para a obtenção de extratos secos vegetais

A produção de fitoterápicos tem explorado novas metodologias para a obtenção de extratos secos devido às inúmeras vantagens que apresentam quando comparados aos extratos líquidos. Extratos secos vegetais podem ser conceituados como preparações pulveréas ou granuladas obtidas pela evaporação total do solvente utilizado na obtenção de extratos oriundos de plantas medicinais. É preconizado que a umidade residual deve ser de no máximo 5% (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010).

Os extratos secos são mais viáveis dentro da terapêutica moderna pela facilidade de manuseio e transporte, padronização, homogeneidade e distribuição dos constituintes da preparação, além da maior estabilidade microbiológica e físico-química (SOUZA *et al*, 2006). No entanto, ainda assim apresentam alguns inconvenientes como: pobre fluidez e instabilidade de empacotamento, elevada higroscopia, implicando em problemas de compressibilidade e compactabilidade, os quais podem ser amenizados pelo uso de adjuvantes farmacêuticos durante o processo de secagem, que proporcionam melhores características tecnológicas ao pó e aumentam o rendimento de secagem (SOUZA, 2003).

Os extratos secos podem ser obtidos a partir de uma solução extrativa vegetal por meio de uma técnica de secagem apropriada como a secagem por aspersão em *Spray Dryer*, secagem por liofilização ou secagem em leito fluidizado (PAULA; PETROVICK, 1997).

3.2.1 Secagem em *Spray Dryer*

Existem várias sinonímias para os produtos obtidos por essa técnica, tais como, produto seco por aspersão, produto seco por nebulização e produto seco por pulverização. O processo consiste em uma operação de secagem que pode ser utilizada para soluções, pastas, emulsões, suspensões, no qual o princípio é baseado na aspersão em finas gotículas do produto a secar em câmara provida de ar quente, com o intuito de obter a evaporação do solvente e o produto seco particulado. O tempo de permanência dentro da câmara de secagem é pequeno, o que torna esse equipamento adequado para a secagem de produtos termossensíveis, como algumas substâncias contidas nos extratos vegetais (WALTON; MUMFORD, 1999).

Esse processo é empregado na secagem de inúmeros produtos farmacêuticos, químicos e alimentícios, sendo bastante utilizado na secagem de extratos vegetais. Os produtos obtidos são, em geral, mais solúveis e concentrados (SOUZA, 2003).

O extrato seco por aspersão apresenta uma baixa taxa de contaminação, já que apresenta valores de contagem microbiana abaixo do limite máximo (10^7 UFC/g) permitido pela Organização Mundial de Saúde. Entretanto, essa contagem permanece a mesma antes da aspersão, no decocto, e após, no extrato seco, evidenciando que a secagem por aspersão não afeta a quantidade de microorganismos presentes (SOUZA *et al*, 2006).

A otimização das características físico-químicas do produto seco (extrato seco adicionado de adjuvantes de secagem) depende muito de fatores relacionados aos parâmetros do processo e as características do material a ser seco. Os principais aspectos são (WALTON; MUMFORD, 1999):

- Desenho e dimensão do equipamento;
- Princípio de funcionamento do dispositivo de aspersão;

- Vazão de ar;
- Temperatura de aquecimento;
- Fluxo de alimentação;
- Velocidade de aspiração;
- Características do material a ser seco;
- Viscosidade;
- Tensão superficial;
- Concentração dos sólidos;
- Tipo de solvente.

Existe equipamento *Spray Dryer* para bancada, escala piloto e escala industrial, sendo que os principais componentes presentes em todos os equipamentos são: distribuidor de alimentação, aspersor (a), fornecedor de ar quente (b), câmara de secagem (c), separador sólido-gás (d) e sistema de recolhimento do produto (e), como pode ser verificado na Figura 7.

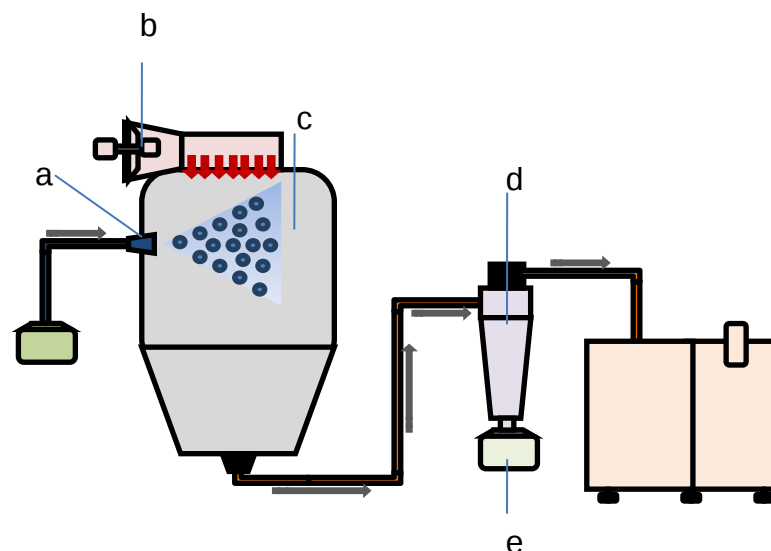


Figura 7 - Esquema simplificado do equipamento *Spray drier*

FONTE: Adaptado de Oliveira & Petrovick, 2010

O processo de secagem por aspersão possui inúmeras vantagens, entre elas destacam-se (OLIVEIRA; PETROVICK, 2010):

- É possível selecionar o equipamento de acordo com as características desejadas para o produto final;
- Manipular as variáveis do processo para controle da uniformidade e tamanho de partícula;
- É um processo que permite modificar parâmetros e condições de operação sem interromper o processo de secagem;
- Rapidez e rendimento. A evaporação ocorre em frações de segundos;
- Possibilitar a utilização de produtos termossensíveis devido ao curto tempo de contato com a fonte de calor;
- As partículas resultantes do processo apresentam-se esféricas e por terem tamanho reduzido uma maior área específica, que proporciona maior dissolução.

As principais desvantagens do processo de secagem por aspersão são: o equipamento apresenta grandes dimensões e o custo inicial é alto (devido às instalações elétricas) (GALLO *et al*, 2015). Além disso, os extratos secos resultantes podem apresentar parâmetros insatisfatórios de reologia e compressibilidade, que podem ser otimizados pelo uso de adjuvantes de secagem (FERREIRA, 2009).

Os PSAs são muito utilizados no desenvolvimento de formas farmacêuticas, principalmente sólidas, pois estas apresentam diversas vantagens sobre as líquidas, como maior estabilidade, menor volume de dose, maior simplicidade de conservação, transporte e armazenamento, facilidade de manuseio, versatilidade de dose e aceitação do paciente (VILA JATO, 2001). O PSA pode ser utilizado como produto intermediário na produção de granulados, cápsulas e comprimidos.

3.3 Granulação

Dentro da indústria farmacêutica, a granulação é um passo chave para a produção de formas de dosagem sólidas. A finalidade da granulação é transformar partículas de pós cristalinos ou amorfos em agregados sólidos de resistência e porosidade variadas, que são denominados granulados. Os granulados podem ser a forma farmacêutica final ou serem utilizados como produto intermediário para a produção de cápsulas e comprimidos. Um dos maiores objetivos da granulação é melhorar as características de fluxo e compressibilidade de um pó, bem como prevenir a segregação dos constituintes em se tratando de misturas pulveréas (MORAGA *et al*, 2015).

As principais vantagens dos granulados em relação aos pós são (COUTO *et al*, 2000):

- Manutenção da homogeneidade e distribuição dos componentes e das fases granulométricas;
- Maior densidade;
- Melhor escoamento;
- Maior reprodutibilidade em medições volumétricas;
- Maior compressibilidade;
- Resistência mecânica superior.

No entanto, a granulação também tem suas desvantagens, inclusive por ser um processo que requer procedimentos unitários adicionais, que demandam custos, tempo, equipamentos, espaços físicos, recursos humanos e procedimentos (PETROVICK *et al*, 2006).

O granulado ideal necessita ter algumas características específicas como: apresentar cor e forma mais regulares possíveis, estreito grau de distribuição granulométrica, boa fluidez, adequada resistência mecânica, determinado grau de umidade, não inferior a 3%, e

solubilidade em água ou fluidos biológicos. Essas características sofrem influência dos constituintes da formulação, das metodologias e equipamentos empregados (COUTO *et al*, 2000).

A granulação pode ser classificada quanto ao agente de formação de grânulos ou quanto ao princípio de aglomeração. Quanto ao agente de formação de grânulos pode ser pela presença de um líquido (granulação por via úmida) ou pela compressão (granulação por via seca). E quanto ao princípio de aglomeração, há granulados formados por agregação direta ou por desagregação após obtenção de conglomerados maiores (BARACAT *et al*, 2001).

3.3.1 Granulação por via seca

É uma técnica de fácil execução, possibilita menor perda de matéria-prima durante o processo e é mais econômica. Normalmente, é utilizada quando o fármaco ou princípio ativo é sensível à umidade e a temperaturas elevadas, ou, também, quando se apresentam excessivamente solúveis no líquido de granulação por via úmida (SPANIOL, 2007).

O agente efector é a pressão, que ocasiona a densificação do leito pulveroso. A compactação é realizada com o auxílio de prensas hidráulicas, máquinas de comprimir alternativas, compactadores de cilindros ou rolos, lisos, denteados ou perfurados. A cominuição dos grânulos é realizada por meio do uso de moinhos, granuladores rotatórios ou oscilantes ou tamisadores-granuladores (BERNARDES, 2006).

Para garantir uma coesão adequada, faz-se necessário a adição de substâncias que vão favorecer essa coesão, denominados aglutinantes secos. Dentre eles podem ser citados a celulose microcristalina, lactose, dextrose, sacarose e sulfato de cálcio. Uma das principais desvantagens da granulação por via seca é a perda de pó para o meio ambiente de produção (BARACAT *et al*, 2001).

3.3.2 Granulação por via úmida

Na granulação por via úmida é utilizado um líquido de granulação, que normalmente é a água ou outros solventes orgânicos voláteis, isolados ou contendo substâncias aglutinantes, que são adicionados à mistura pulveréa em misturadores ou malaxadores. O aglutinante líquido pode ser adicionado à mistura de pós a seco ou dispersa no solvente. A massa umedecida resultante é forçada através de uma tela para que produza os grânulos no tamanho desejado. As partículas formadas são secas pela ação do calor e do ar (PETROVICK *et al*, 2006).

Para que haja a granulação por via úmida, é necessário que o produto seja insolúvel no líquido utilizado para umedecimento, e apresente estabilidade química frente à exposição ao calor nas faixas de temperatura adequadas para a secagem dos grânulos obtidos por desagregação (COUTO *et al*, 2000).

3.4 Cápsulas

As cápsulas consistem em formas farmacêuticas sólidas que possuem um invólucro no qual está contida a substância ativa acrescentada ou não de adjuvantes. No mercado existem invólucros de diversos materiais como: gelatina, derivados de celulose, polissacarídeos e amido (PRISTA *et al*, 1992).

As cápsulas são formas farmacêuticas muito versáteis, pois podem ser preparadas extemporaneamente, podendo o farmacêutico adequar a composição e a individualização de dose de acordo com as necessidades clínicas do paciente (AULTON, 2005).

As cápsulas podem ser duras ou moles. O que define essa classificação é a rigidez do invólucro. As cápsulas moles apresentam uma única peça e, normalmente, apresentam aspecto

ovoide ou esférico, e são constituídas de substâncias de natureza oleosa ou dispersões líquidas (AULTON, 2005).

Os invólucros das cápsulas duras são constituídos por duas partes desmontáveis: o corpo e a tampa. No processo de manipulação, as duas partes são separadas, o corpo é preenchido com o pó e a tampa é recolocada. Os invólucros comercialmente disponíveis para uso humano são do tamanho de 00 (maior capacidade volumétrica) a 5 (menor capacidade volumétrica). Esses podem ser transparentes ou em diversas cores, sendo que algumas vezes é utilizado o óxido de titânio para tornar opaca o seu aspecto e assim, ocultar o conteúdo presente, no caso da dispensação de pós de aparência desagradável e para viabilizar os estudos duplos cegos (BENETTI, 2010).

Nas farmácias de manipulação, as cápsulas gelatinosas duras são as mais utilizadas devido a sua facilidade e versatilidade de apresentação, fácil administração e aceitabilidade do paciente (DEFÁVERI *et al*, 2012).

As principais vantagens da produção de cápsulas são (KULCAMP, 2003; PETRY *et al*, 1998):

- Proteção do fármaco contra agentes externos como pó, ar e luz;
- Elevada resistência física e mascaramento de características desagradáveis, como odor e sabor;
- Requerem um número de adjuvantes reduzido, quando comparadas aos comprimidos;
- Proporcionam estabilidade ao fármaco, devido, principalmente, a ausência de água nas etapas de elaboração;
- Apresentam boas características de biodisponibilidade, visto que liberam o material de enchimento dentro de 15-20 minutos.

O processo de produção de cápsulas duras inicia-se pela mistura de pós, que tem por finalidade criar um produto com distribuição homogênea entre seus componentes da

formulação. Posteriormente, é necessário verificar as características do material a ser encapsulado, também denominado de material de enchimento. Devem ser avaliadas as propriedades de escoamento e fluidez para garantir que a encapsulação será homogeneamente distribuída. O material de enchimento pode ser, principalmente, pós e granulados. Podem ser utilizados adjuvantes farmacêuticos para melhorar as propriedades tecnológicas do material de enchimento (BENETTI, 2010).

Outro fator importante a ser avaliado é o tamanho do invólucro, que dependerá das características da formulação, incluindo a dose da substância ativa, densidade, características de compactação do fármaco e dos outros componentes. Os dados de compactação e densidade dos princípios ativos e dos adjuvantes auxiliam na escolha do tamanho do invólucro. Após essa etapa fundamental, procede-se ao enchimento dos invólucros escolhidos com o material de enchimento, e posteriormente, o fechamento e travamento das cápsulas (KULCAMP, 2003).

Em pequena escala, na etapa de enchimento dos invólucros pode-se utilizar duas metodologias: o método por nivelamento manual e o método de pesagem individual. No nivelamento manual utilizam-se placas de PVC ou acrílico com orifícios, em que em uma parte são colocados o corpo do invólucro e o material a encapsular, e na outra parte são postos a extremidade da cabeça do invólucro. Para proceder ao enchimento, coloca-se o pó sobre a placa e, com uma espátula, espalha-se o pó uniformemente de modo que ele caia dentro do corpo dos invólucros pela ação da gravidade. Quanto ao método de pesagem individual, o material de enchimento é pesado individualmente e transferido para o interior do invólucro previamente selecionado, de acordo com a densidade do material e volume de capacidade da cápsula (PETRY *et al*, 1998).

No âmbito industrial, os equipamentos disponíveis apresentam uma alta versatilidade de produção com rendimento de até 165000 cápsulas por hora. As encapsuladoras separam

automaticamente os corpos dos invólucros vazios, enchem os corpos, nivelam e eliminam o excesso de pó, recolocam as tampas, fecham e travam as cápsulas (PRISTA *et al*, 1992).

Assim como as demais formas farmacêuticas, as cápsulas produzidas devem ser submetidas a um rigoroso controle de qualidade, pois devem atender aos requisitos preconizados pela Farmacopeia Brasileira V (2010), quanto a determinação de peso médio, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e ensaio de dissolução.

Assim, sabe-se que as formas farmacêuticas sólidas apresentam inúmeras vantagens, portanto, é interessante do ponto de vista tecnológico, estudos mais aprofundados a fim de avaliar a viabilidade de obtenção de formas sólidas a partir, principalmente, de insumos ativos vegetais, como a *L. ferrea*.

4. Metodologia

4.1 Materiais

4.1.1 Equipamentos e acessórios

Agitador magnético Nova Ética[®] modelo 114

Aparelho Mini *Spray Dryer* (modelo MSD 1.0) da Labmaq do Brasil[®]

Balança analítica Shimadzu modelo Ay 220

Balança de Infravermelho Shimadzu[®] MOC-120 H

Banho-maria Quimis[®] modelo 0334 M-28

Desintegrador Nova ética[®] modelo 301-6

Dissolutor Nova ética[®] modelo 299-6ATTS

Espectrofotômetro UV-VIS, Shimadzu[®], modelo UV-1700 pharma spec

Estufa com circulação e renovação de ar Solab[®] modelo SL102

Friabilômetro Nova ética[®] modelo 300

Malhas (tamises)

Máquina Encapsuladora semi-automática Capsutec[®] modelo EMA 2000

Medidor de pH Hanna Instruments[®]

Microscópio eletrônico de varredura, Jeol[®], modelo JSM-6610

Misturador em Y Solab[®] modelo SL 148/3

Moinho de facas Tecnal[®]

Tamisador Bertel[®]

4.1.2 Solventes, reagentes e soluções

Acetona P.A

Água destilada

Reagente de Folin-Ciocalteu

Solução de Carbonato de Sódio 29% (m/V)

Solução de Lauril Sulfato de Sódio 1,5% (m/V)

4.1.3 Substâncias de referência (padrão)

Pirogalol

4.1.4 Adjuvantes Farmacêuticos

Dióxido de silício coloidal

Estearato de magnésio

Eudragit E[®] 100

Lauril sulfato de sódio

Opadry[®]

4.1.5 Matéria-Prima Vegetal (MPV)

Utilizaram-se entrecascas (vagens sem as sementes) de *L. ferrea* adquiridas da Loja de Produtos Naturais de propriedade do botânico Dr. Juan Revilla - INPA (Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia), coletadas no município de Manaquiri/AM, no mês de julho de 2014.

4.2 Métodos

4.2.1 Obtenção da MPV

O material vegetal, logo após a aquisição, foi deixado à temperatura ambiente por 48 horas e, posteriormente, foi realizada a retirada das sementes das vagens. As entrecascas foram levadas à estufa com circulação de ar a temperatura de $45 \pm 2^{\circ}\text{C}$ por 7 dias. Após

secagem, as entrecascas foram submetidas à moagem em moinho de facas, com abertura de malha de 1 mm, obtendo-se a MPV de *L. ferrea* processada.

4.2.2 Caracterização da MPV

4.2.2.1 Determinação de perda por dessecação

Cerca de 0,5g da MPV foram pesadas em pesa-filtros, previamente tarados. Em seguida, os pesa-filtros contendo a MPV foram colocados em estufa a $105^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ por 2 horas, sendo posteriormente, retirados e resfriados em dessecador por 20 minutos e pesados. Este procedimento foi repetido, com intervalos de 1 hora, até peso constante. O teste foi realizado em triplicata (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010).

4.2.2.2 Análise Granulométrica por tamisação

Cerca de 50g da MPV foram pesadas e submetidos à passagem através de tamises, previamente tarados, com abertura de malha de 1; 0,850; 0,710; 0,600; 0,500; 0,425; 0,355; 0,250 mm. A tamisação foi realizada a 60 vibrações por segundo durante 15 minutos. As frações retidas nos tamises e coletor foram pesadas e os dados analisados por método gráfico, a fim de se obter o diâmetro médio de partículas. Os resultados expressam média de três determinações (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010).

4.2.2.3 Determinação de teor de extrativos

Cerca de 1g de MPV foi pesada e adicionada a 100 mL de água destilada em um erlenmeyer. O sistema foi pesado e submetido à decocção por 10 minutos. Após resfriamento,

reconstituiu-se o peso do sistema inicial com adição de água destilada. Então, o sistema foi filtrado desprezando-se os primeiros 20 mL. Uma alíquota de 20 mL do filtrado foi colocada em pesa-filtro, previamente tarado, e levado para banho-maria até secura. Em seguida, o pesa-filtro foi colocado em estufa a $105^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ até peso constante. O teor de sólidos foi calculado a partir da Equação 1. O ensaio foi realizado em triplicata (BUNDESVEREINIGUNG, 1986). Os resultados expressam média e desvio padrão em três determinações.

$$TE = \frac{gxFDx 100}{m-pd} \text{ (Equação 1),}$$

Onde: TE= teor de extrativos (%; m/m); g= massa (g) do resíduo seco; FD= constante, igual a 5; m= massa inicial da amostra (g); pd= perda por dessecação da amostra (%; m/m).

4.2.3 Preparação e caracterização da solução extrativa

A solução extrativa foi obtida por meio de decocção, sob refluxo, por um período de extração de 15 minutos utilizando uma relação droga:solvente de 7,5% (m/V) e água destilada como líquido extrator (MARINHO *et al*, 2008). Posteriormente, a solução foi caracterizada conforme os ensaios discriminados abaixo.

4.2.3.1 Determinação de resíduo seco

Uma alíquota de 20 mL de solução extrativa, exatamente pesada em pesa-filtro, previamente tarado, foi levada a banho-maria até secura total. Após isso, o pesa-filtro, contendo o resíduo sólido, foi levado à estufa a $105^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ até peso constante. O resultado foi expresso pela média e desvio padrão em três determinações (BUNDESVEREINIGUNG, 1986).

4.2.3.2 Determinação do pH

O pH foi determinado utilizando-se cerca de 10 mL da solução extrativa em potenciômetro previamente calibrado. O resultado foi expresso pela média e desvio padrão de seis determinações (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010).

4.2.3.3 Determinação da densidade

Esta análise foi realizada em picnômetro de 25 mL, previamente calibrado por aferição do mesmo vazio e contendo água. Em seguida, foi determinada a massa do picnômetro contendo a solução extrativa. A densidade foi expressa pela média e desvio padrão de três determinações e calculada segundo a Equação 2 (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010):

$$d = \frac{MSE}{MH_2O} \text{ (Equação 2),}$$

Onde: d = densidade relativa; MSE = massa de solução extrativa; MH_2O = massa da água.

4.2.3.4 Determinação de Polifenois Totais (PT)

A determinação de PT foi realizada por método espectrofotométrico com a utilização do reagente colorimétrico *Folin-Ciocalteu*, em meio alcalinizado com carbonato de sódio anidro a 29%, realizando os procedimentos a seguir (ARAÚJO *et al*, 2014; FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010):

Preparação da solução estoque: Pesou-se 0,750 g de MPV e transferiu-se para um erlenmeyer de 250 mL com a boca esmerilhada. Adicionou-se 150 mL de água destilada. A preparação foi mantida sob refluxo durante 30 minutos, a temperatura de 85°C, e, em seguida, resfriada à temperatura ambiente. O conteúdo foi transferido para balão volumétrico de 250 mL e o volume, completado com água destilada. A solução foi deixada em repouso para decantar. Em

seguida, filtrou-se em papel de filtro, desprezando os primeiros 50 mL, e o restante do filtrado constituiu a solução estoque.

Preparação da solução amostra para PT: Foram diluídos 3 mL da solução estoque para balão volumétrico de 25 mL com água destilada. Em seguida, foram transferidos, volumetricamente, 2 mL desta solução, 1 mL de reagente *Folin-Ciocalteu* e 10 mL de água destilada para balão volumétrico de 25 mL e o volume foi completado com solução de carbonato de sódio anidro (Na_2CO_3) a 29% (m/v).

As medidas foram realizadas em espectrofotômetro UV visível, em comprimento de onda de 760 nm, após 30 minutos, sendo utilizado o pirogallol como substância de referência.

Os PT foram calculados de acordo com a Equação 3:

$$PT = \frac{A1.FD}{A\%1cm.(m-p)} \quad (\text{Equação 3}),$$

Onde: PT= Percentual de Polifenóis Totais (g%); A1= Absorbância de PT; FD=Fator de diluição; m= massa da MPV (g); p= perda por dessecação da MPV (g%); A%1cm = Coeficiente de absorção do pirogallol (6611,1).

O ensaio foi realizado em triplicata e o resultado expresso como média e desvio padrão.

4.2.4 Otimização e obtenção do Produto Seco por Aspersão

A partir do PSA desenvolvido por Barakat (2011), foram realizados estudos a fim de otimizar a concentração de adjuvante secagem (dióxido de silício coloidal), bem como as melhores condições operacionais do processo realizado em *Spray Dryer*. Com esse intuito, foi realizado um delineamento fatorial do tipo 2^3 , cujas variáveis independentes estudadas estão descritas na Tabela 3.

Fator	Níveis
A) Adjuvante de secagem	(-)15% (+)30%
B) Velocidade de alimentação	(-)5 mL/min (+)10ml/min
C) Velocidade de Aspersão	(-)75% (+)100%

Tabela 3- Delineamento fatorial 2^3 para otimização das condições de secagem

Foram preparados lotes correspondentes à secagem de 500 mL de solução extrativa para cada um dos oito experimentos obtidos (Tabela 4).

Experimento (nº)	Combinações	Fator A	Fator B	Fator C
1	1	-	-	-
2	a	+	-	-
3	b	-	+	-
4	ab	+	+	-
5	c	-	-	+
6	ac	+	-	+
7	bc	-	+	+
8	abc	+	+	+

Tabela 4 - Descrição do planejamento fatorial 2^3 utilizado para a preparação dos PSA de *L. ferrea*

As variáveis dependentes estudadas foram: rendimento operacional e umidade residual, sendo assim selecionado o PSA com melhores características para compor a formulação das formas derivadas.

Os PSAs foram obtidos por meio de secagem do extrato aquoso das entrecascas de *L. ferrea* realizada em mini *Spray-Dryer*. O adjuvante de secagem (dióxido de sílicio coloidal) foi adicionado em proporção calculada sobre o resíduo seco da solução extrativa. O material a ser seco foi mantido sob agitação, com o auxílio de agitador magnético, durante todo o procedimento de secagem, com a finalidade de obter um produto com características homogêneas. Os PSAs foram armazenados em frascos opacos, a fim de protegê-los da luz. As condições operacionais estão descritas a seguir (Tabela 5).

Parâmetros	Valores
Temperatura de Entrada	120°C
Temperatura de Saída	90° C
Diâmetro do aspensor	1,0 mm

Tabela 5 - Condições operacionais de secagem de solução extrativa de entrecascas de *L. ferrea*

4.2.5 Caracterização físico-química do PSA

4.2.5.1 Avaliação das características macroscópicas

As características macroscópicas foram avaliadas pela observação visual da cor e aspecto do produto (BARAKAT, 2011).

4.2.5.2 Rendimento Operacional

O rendimento operacional foi determinado pela pesagem do produto obtido no final da secagem e comparação com o rendimento teórico calculado a partir do teor de sólidos contido na solução extrativa (COSTA, 2012).

4.2.5.3 Umidade residual

Foi realizado em Balança de Secagem Infravermelho. Cerca de 1 g de PSA foi pesado e distribuído uniformemente no coletor de alumínio contido no aparelho. Foi programado o tempo de 1 minuto a 105° C. O aparelho foi acionado, e anotou-se o valor da umidade, em percentual, que apareceu no *display* do aparelho (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010). O ensaio foi realizado em triplicata e o resultado expresso como média e desvio padrão.

4.2.5.4 Determinação de Polifenóis Totais

A determinação de PT foi realizada por método espectrofotométrico conforme descrito no item 4.2.3.4, com as adaptações necessárias, levando em consideração que se trata de PSA (Adaptado de ARAÚJO *et al*, 2014; FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010):

Preparação da solução estoque: Foram diluídos cerca de 50 mg de PSA em 100 mL de água destilada.

Preparação da solução amostra para PT: Foram diluídos 5 mL da solução estoque para balão volumétrico de 50 mL com água destilada. Foram transferidos, volumetricamente, 2 mL dessa solução, 1 mL de reagente *Folin-Ciocalteu* e 10 mL de água destilada para balão volumétrico de 25 mL, completando o volume com solução de carbonato de sódio anidro a 29% (m/v). A absorbância foi mensurada em 760 nm, após 30 minutos, utilizando água destilada para ajuste do zero.

Para o cálculo, foi efetuado segundo a equação 3.

4.2.5.5 Determinação das densidades bruta e de compactação, Fator de Hausner e Índice de Carr

A db foi determinada a partir do volume ocupado por 1 g de PSA em proveta de 10 mL (volume bruto). Para a densidade de compactação, 1g de PSA foi colocado em proveta de 10 mL, a qual foi submetida a 1250 quedas manuais, a fim de expulsar o ar intraparticular (volume de compactação). O valor de db e de dc foi expresso pelas Equações 4 e 5, respectivamente.

A partir dos dados obtidos neste ensaio, foram calculados o Fator de Hausner (FH) e Índice de Carr (IC), segundo as Equações 6 e 7, respectivamente (HAUSNER, 1967; CARR, 1965).

$$db = \frac{m}{Vb} \text{ (equação 4)} \quad dc = \frac{m}{Vc} \text{ (equação 5)}$$

$$FH = \frac{db}{dc} \text{ (equação 6)} \quad IC = \frac{dc - db}{dc} \times 100 \text{ (equação 7),}$$

Onde: m = massa pesada (g); Vb = Volume Bruto; Vc = Volume de Compactação; db = densidade bruta (g/mL); dc =densidade de compactação (g/mL); FH = Fator de Hausner; IC = Índice de Carr.

4.2.5.6 Análise das partículas de PSA em Microscopia Eletrônica de Varredura

A Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) foi realizada após prévia metalização do PSA com um filme de ouro. Os aumentos escolhidos para a visualização foram 1000x, 1200x, 2500x e 5000x (COSTA, 2012).

4.2.6 Desenvolvimento dos granulados

4.2.6.1 Preparação dos granulados

O PSA foi pesado e granulado com Eudragit E[®] em solução de acetona em 12,5% (m/v). Essa mistura foi realizada manualmente até consistência adequada para granulação, quando então foi forçada através de um tamis com malha de 1 mm. Os grânulos obtidos foram, em seguida, submetidos à secagem em estufa de ar circulante a 40° C ± 1°C por 2 horas. Os granulados secos passaram por calibração e foram armazenados. Foram preparadas 3 formulações de granulados, contendo 12,5%, 15% e 17,5% de Eudragit E[®] na concentração final (SOUZA, T. *et al*, 2007) (Tabela 6).

Formulação	PSA (g)	Eudragit E [®] (g)	Acetona (mL)
Granulados 1	87,5	12,5	100
Granulados 2	85	15	120
Granulados 3	82,5	17,5	140

Tabela 6 - Composição das formulações dos granulados de *L. ferrea*

4. 2.6.2 Caracterização dos granulados

4.2.6.2.1 Avaliação das características macroscópicas

As características macroscópicas foram avaliadas pela observação visual da cor e aspecto do produto.

4.2.6.2.2 Umidade residual

A umidade residual foi determinada conforme ensaio de perda por dessecação, descrito no item 4.2.2.1 (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010).

4.2.6.2.3 Rendimento de granulação

O rendimento percentual foi calculado levando em consideração a quantidade inicial de adjuvantes e PSA e a quantidade final de granulados obtidos.

4.2.6.2.4 Análise granulométrica por tamisação

Uma amostra dos granulados produzidos foi submetida à passagem através de tamises, previamente tarados, com abertura de malha de 1; 0,850; 0,710; 0,600; 0,500; 0,425; 0,355 e 0,250 mm, sobrepostos da maior abertura a menor abertura. A tamisação foi realizada através de vibrações manuais por 15 minutos. As frações retidas nos tamises e coletor foram pesadas e os dados analisados por método gráfico, a fim de se obter o diâmetro médio de partículas. Os resultados expressam média de três determinações (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010).

4.2.6.2.5 Determinação da Friabilidade

O equivalente a 30 mL de granulado constituído, na faixa de 0,250 a 0,850 mm, foi transferido cuidadosamente para proveta de 100 mL, sendo a mesma tampada e acoplada a friabilômetro. O conjunto montado permaneceu em rotação por 15 minutos a 20 rpm. Em seguida, o granulado foi novamente tamisado para a eliminação dos finos com tamis de

abertura de malha de 0,250 mm, sendo a porção retida pesada (PRISTA *et al*, 1992). A friabilidade foi calculada a partir do percentual de finos liberados em relação à massa inicial isenta de finos.

4.2.6.2.6 Determinação das densidades bruta e de compactação, fator de Hausner, Índice de Carr

Foi realizado conforme procedimento descrito no item 4.2.5.5.

4.2.6.2.7 Análise do granulado por Microscopia Eletrônica de Varredura

Foi realizado de acordo com o procedimento descrito no item 4.2.5.6. Os aumentos selecionados para visualização foram de 25x, 90x, 1200x, 2500x.

4.2.6.2.8 Determinação de Polifenóis Totais

A determinação de PT foi realizada por método espectrofotométrico conforme descrito no item 4.2.3.4, com as adaptações necessárias, levando em consideração se tratar de granulado (ARAÚJO *et al*, 2014; FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010):

Preparação da solução estoque: Foram diluídos cerca de 50 mg de granulado em 100 mL de água destilada, constituindo, assim, a solução estoque.

Preparação da solução amostra para PT: Foram diluídos 5 mL da solução estoque para balão volumétrico de 25 mL com água destilada. Foram transferidos, volumetricamente, 2 mL dessa solução, 1 mL de reagente *Folin-Ciocalteu* e 10 mL de água destilada para balão volumétrico de 25 mL e o volume foi completado com solução de carbonato de sódio anidro a 29% (m/v). A absorbância foi mensurada em Espectrofotômetro UV visível a 760 nm após 30 minutos, utilizando água destilada para ajuste do zero.

Para o cálculo, aplicou-se a equação 3.

4.2.7 Desenvolvimento das cápsulas

4.2.7.1 Preparação das cápsulas

As cápsulas foram preparadas a partir da formulação de granulados que demonstrou melhor viabilidade tecnológica. Foi verificada influência de três tipos de reguladores de fluxo na concentração de 0,5% nas características das cápsulas obtidas (Tabela 7).

Formulação	Regulador de fluxo
Formulação 1	Sem regulador de fluxo
Formulação 2	Estearato de magnésio
Formulação 3	Lauril sulfato de sódio
Formulação 4	Dióxido de silício coloidal

Tabela 7 - Relação Formulação x Tipo de regulador de fluxo

Todas as formulações obtidas foram ajustadas para que contenham 99,5% de granulado, exceto a Formulação 1, que contém 100% de granulado.

No caso das formulações em que foram utilizados o regulador de fluxo, o granulado e o respectivo regulador de fluxo foram previamente misturados por 5 minutos em misturador em Y, para posterior encapsulação.

Para a obtenção das cápsulas foram utilizados invólucros duros de celulose opacos n.00, e encapsuladora semi-automática para o preenchimento e travamento.

4.2.7.2 Controle de qualidade das cápsulas

Foram avaliadas de acordo com os ensaios abaixo discriminados:

4.2.7.2.1 Determinação do peso médio

Foi realizada a pesagem individual, em Balança Analítica, de 20 unidades. Posteriormente, as cápsulas foram abertas para remoção de todo conteúdo de cada uma. O corpo e a tampa vazios foram adequadamente limpos e pesados novamente. Determinou-se o peso do conteúdo de cada cápsula pela diferença de peso entre a cápsula cheia e vazia. Com os valores obtidos, foi determinado o peso médio do conteúdo e realizou-se o cálculo da média e desvio padrão (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010).

4.2.7.2.2 Determinação de Polifenóis Totais

A determinação de PT foi realizada por método espectrofotométrico conforme descrito no item 4.2.6.2.8 (Adaptado de ARAÚJO *et al*, 2014; FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010).

4.2.7.2.3 Determinação do tempo de desintegração

Foi determinado em água a 37 °C , considerando 6 cápsulas de cada formulação, em aparelho Desintegrador (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010).

4.2.7.2.4 Determinação da biodisponibilidade

Foi realizada em aparelho Dissolutor, composto de seis cubas, onde, em cada uma, foi colocada uma unidade da cápsula dentro do aparato cesta, utilizando-se solução de lauril sulfato de sódio a 1,5% a 37 °C por um tempo de 90 minutos, retirando-se alíquota nos primeiros 5 minutos e depois de 10 em 10 até perfazer um total de 90 minutos. O volume retirado foi repostado com solução de lauril sulfato de sódio a 1,5%. A quantificação foi determinada, utilizando análise espectroscópica de UV, considerando o comprimento de onda máximo de absorção do PSA. A quantificação foi realizada através de curva de calibração obtida com o PSA (FARMACOPEIA BRASILEIRA V, 2010; PARK; CHOY, 2006; SILVA; VOLPATO, 2002).

4.2.7.2.5 Curva de Calibração do Produto Seco

A curva do PSA foi preparada, pesando-se cerca de 32 mg de PSA dissolvidos em água destilada em balão de 100 mL. A partir dessa solução foram realizadas diluições a fim de obter as concentrações de 0,009 µg/mL; 12,8 µg/mL; 16 µg/mL; 19,2 µg/mL e 22,4 µg/mL. Realizou-se leitura direta de cada concentração em Espectrofotômetro, utilizando o comprimento de onda de 264 nm (maior comprimento de onda obtido por varredura do PSA). A partir dos dados resultantes, obteve-se a curva de calibração.

4.2.8 Análise dos dados

Os dados obtidos nos experimentos foram interpretados com auxílio de ferramentas estatísticas aplicáveis em cada caso, tais como ANOVA *one way* e *two way*, teste de *Tukey*, regressão e correlação, com auxílio de software Microsoft Excel[®] (MONTGOMERY, 1991).

5. Resultados e Discussões

5.1 Caracterização da Matéria-Prima Vegetal

O conhecimento das propriedades físico-químicas do material vegetal é determinante para a garantir a qualidade do extrato (aquoso e seco) e dos produtos derivados. Nesse contexto, os resultados obtidos nesta etapa foram comparados com o estudo de Barakat (2011), que realizou a caracterização de lotes de matérias-primas oriundos de diferentes áreas de cultivo, coletados em épocas diferentes, os quais foram denominados pela autora de lotes A1, A2 e A3. Para facilitar a descrição dos resultados, o material vegetal utilizado no desenvolvimento deste trabalho, foi identificado como Lote M (Lote Manaquiri). Os lotes de ambos os estudos foram submetidos às mesmas condições de análises de caracterização físico-química para material vegetal. A identificação dos lotes, local e data de coleta podem ser visualizados na Tabela 8.

Lote	Local da coleta	Ano
A1	INPA-Manaus/AM	2009
A2	Km 41, BR-174, Comunidade Canaã- Manaus/AM	2010
A3	Comunidade Barreira do Andirá- Barreirinha/AM	2010
M	Manaquiri/AM	2014

Tabela 8- Identificação dos materiais vegetais de *L. ferrea*

Na Tabela 9 estão descritos os resultados da caracterização físico-química da MPV. Como pode ser observado, o material vegetal utilizado neste estudo apresentou uma perda por dessecação abaixo do valor limite preconizado pela Farmacopeia Brasileira (14%). Esse é um parâmetro importante, pois sabe-se que o excesso de água pode acarretar deterioração dos constituintes da droga pelos microrganismos, insetos e hidrólise (LIST; SCHIMDT, 1989).

Ensaio	Dados Experimentais	Dados da Literatura (BARAKAT, 2011)		
	Lote M	Lote A1	Lote A2	Lote A3
Perda por Dessecação (g%) $\bar{x} \pm s$	10,6 ^b ± 0,07	11,38 ^a ±0,17	7,30 ^c ±0,07	6,13 ^d ±0,26
Teor de Extrativos (g%) $\bar{x} \pm s$	31,06 ^d ±0,29	38,71 ^b ±0,2	39,1 ^a ±0,41	36,5 ^c ±0,25
Diâmetro médio (µm)	522,2	550,2	597,7	461,5

Médias seguidas de mesma letra, na coluna, não apresentam diferença estatística significativa de acordo com o teste de Tuckey $\alpha < 0,05$

Tabela 9 - Caracterização físico-química de lotes de MPV de *L. ferrea*

O teor de extrativos indica a presença de compostos hidrossolúveis presentes no material vegetal, como aminoácidos, açúcares, heterosídeos flavonoídicos. Embora não existam especificações para esse parâmetro, o valor do teor de extrativos demonstrou que a água é um solvente extrator eficiente para esta espécie, quando comparado com outras espécies vegetais (MARQUES *et al*, 2012).

Com relação à granulometria dos pós, o histograma mostra que cerca de 40% das partículas estão em tamanho abaixo de 250µm (Figura 8). A padronização da granulometria de MPVs é interessante do ponto de vista tecnológico, visto que partículas de tamanho grande dificultam o processo extrativo, uma vez que há uma diminuição da superfície de contato com o solvente extrator. Por outro lado, partículas muito reduzidas favorecem a formação de aglomerados, minimizando a superfície de contato e diminuindo o processo extrativo (LIST; SCHIMDT, 1989). Sendo assim, um diâmetro médio de 500 µm é um tamanho intermediário que favorece a extração de componentes químicos, valor próximo ao apresentado pelo Lote M (522,2 µm), conforme mostra o gráfico de retenção e passagem (Figura 9).

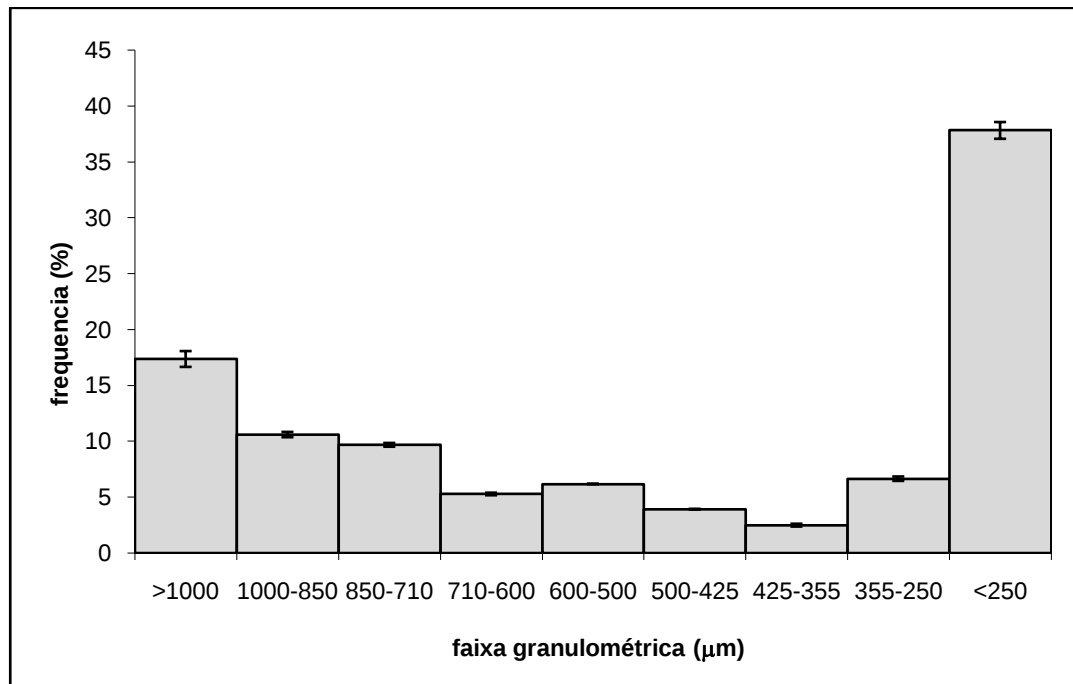


Figura 8 - Histograma de distribuição da matéria-prima vegetal de *L. ferrea* (Lote M)

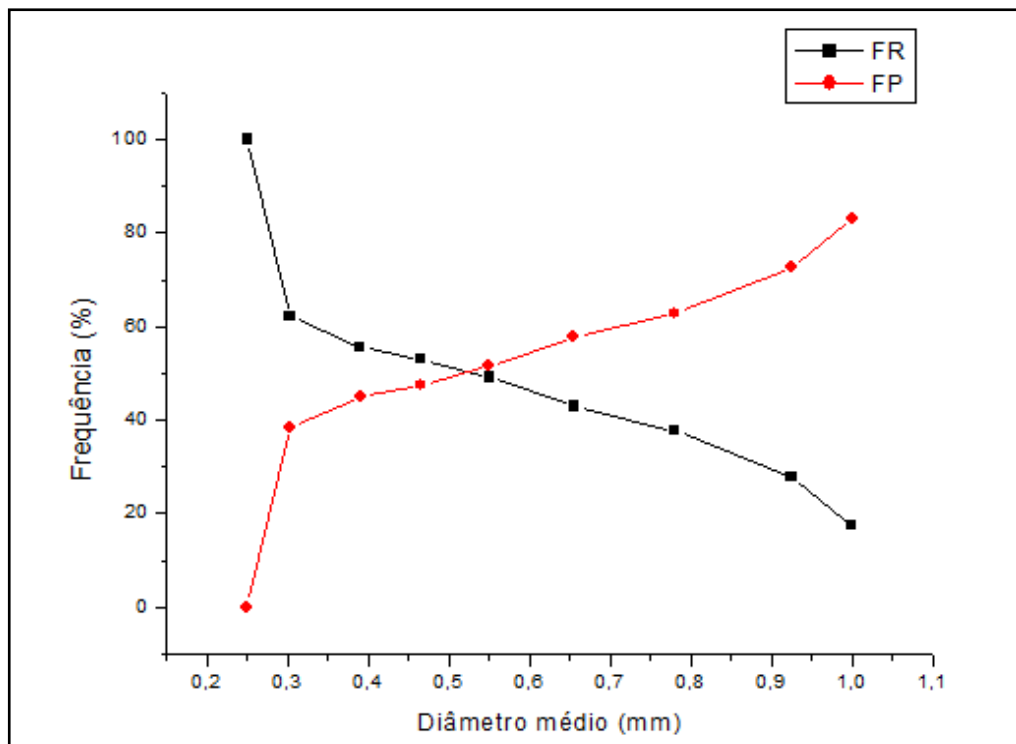


Figura 9 - Gráfico de retenção e passagem da matéria-prima vegetal de *L. ferrea* (Lote M)

Ao realizar um comparativo do perfil físico-químico entre a matéria-prima deste estudo e dos lotes analisados por Barakat (2011) (Tabela 9), verifica-se que o Lote M

apresenta um valor de perda por dessecação aproximado ao Lote A1, porém, distinto em relação aos Lotes A2 e A3, o que pode ser explicado pelas diferentes condições de secagem realizadas (por exemplo, variação no tempo de exposição à temperatura ambiente, e, também, na temperatura da estufa de circulação de ar), além do teor de umidade inicial dos lotes.

Na análise do teor de extrativos, pode-se observar que as entrecascas de *L. ferrea* possuem uma quantidade de substâncias extraíveis relevantes em água em todos os lotes. A pequena variação em relação ao lote M pode estar relacionada ao local de coleta e período diferenciados.

Quanto ao tamanho de partícula, o Lote M, em relação aos Lotes A1, A2 e A3, apresentou tamanho médio de partícula aproximado. Segundo Barakat (2011), cerca de 40% das partículas dos lotes analisados encontravam-se em tamanho menor que 250µm, em concordância com o presente estudo. Esses dados mostram que esse perfil de distribuição granulométrica é característico dessa espécie vegetal.

5.2 Obtenção e caracterização da Solução Extrativa

A Tabela 10 apresenta os resultados da caracterização da solução extrativa a 7,5%, por decocção, utilizando água destilada como solvente extrator. Marinho e colaboradores (2008) selecionaram a água como solvente extrator, após avaliar quatro diferentes soluções extrativas a partir de entrecascas de *L. ferrea*, considerando os parâmetros de proporção da droga vegetal, método de extração e o tipo de solvente, concluindo, então, que a água e o etanol não apresentam diferença significativa na extração de substâncias. No entanto, a água foi selecionada por proporcionar maiores resultados de resíduo seco e taninos totais, além do baixo custo e maior acessibilidade.

Sabe-se que existe uma estreita relação entre pH e estabilidade de soluções extrativas vegetais e sua composição química, implicando em questões relacionadas à qualidade do produto (SOARES *et al*, 1998). A solução extrativa de entrecascas de *L. ferrea* demonstrou caráter ácido, que pode ser explicado pelo proeminente teor de polifenóis presentes. A densidade é semelhante à água destilada, fato esperado, pois o solvente de extração foi a água. Esses resultados foram semelhantes aos encontrados por Barakat (2011) nas soluções extrativas de diferentes lotes.

O resíduo seco é um parâmetro fundamental, pois, por meio desse valor, é possível inferir o rendimento teórico da secagem da solução extrativa e permite avaliar a eficiência da extração do solvente. De acordo com o resultado obtido, é possível afirmar que a solução de entrecascas de *L. ferrea* apresenta um alto teor de sólidos solúveis (2,1g%), o que significa um relevante rendimento de secagem, principalmente, quando comparado com a solução extrativa a partir do caule de *L. ferrea* (1,17 g%) (COSTA, 2012). Quando relacionado aos valores encontrados para solução extrativa a partir de entrecascas, de acordo com os resultados de Barakat (2011), pode-se observar que os valores são aproximados, sendo que o Lote M, apresentou um valor inferior aos demais lotes.

Parâmetro físico-químico	Dados Experimentais	Dados da Literatura BARAKAT, 2011		
	Lote M	Lote A1	Lote A2	Lote A3
Resíduo seco (g%) $\bar{x} \pm s$	2,1 ^d ± 0,003	2,32 ^c ± 0,04	2,73 ^b ± 0,01	2,77 ^a ± 0,04
pH $\bar{x} \pm s$	3,5 ^a ± 0,012	3,35 ^c ± 0,05	3,42 ^b ± 0,02	3,33 ^c ± 0,04
Densidade (g/ml)	1,01	1,01	1,01	1,01

Médias seguidas de mesma letra, na coluna, não apresentam diferença estatística significativa de acordo com o teste de Tuckey $\alpha < 0,05$

Tabela 10 - Parâmetros físico-químicos da solução extrativa padronizada de *L. ferrea* de diferentes lotes

Com relação às substâncias de referência no material vegetal, no presente estudo, foi investigado o teor de PT, o qual apresenta valor de 5,1% ± 1,26, aproximado ao encontrado

por Araújo e colaboradores (2014), que é de $6,41\text{g\%} \pm 1,71$ em casca de caule de *L. ferrea*. Ambos os estudos utilizaram o pirogalol como substância padrão.

5.3 Otimização e caracterização do Produto Seco por Aspersão

Estudos previamente realizados por Barakat (2011), nos quais realizou-se o processo de aspersão com e sem adjuvantes tecnológicos (dióxido de silício coloidal e celulose microcristalina), demonstraram que o extrato seco sem adjuvante apresenta maior rendimento operacional (76,36%), seguido pelo extrato seco acrescido de 15% de dióxido de silício coloidal (50,62%), que, embora com rendimento inferior, o pó revelou aspecto macroscópico mais propício tecnologicamente, principalmente, quando se trata de produtos derivados sólidos, que necessitam de adjuvantes a fim de melhorar o aspecto físico (SPANIOL, 2007). Entretanto, o rendimento apresentado contraria o descrito na literatura, uma vez que os adjuvantes de secagem são utilizados para melhorar o rendimento operacional e as características do produto obtido (CARVALHO, 1997).

Por isso, dando sequência ao estudo realizado por Barakat (2011), a fim de otimizar as características tecnológicas do pó e melhorar o rendimento do PSA, foi delineado um planejamento fatorial, o qual levou em consideração a concentração de dióxido de silício coloidal e alguns parâmetros de secagem do equipamento *Spray-Dryer*. Assim, foram preparadas 8 combinações de PSAs, a partir da secagem da solução extrativa de entrecascas de *L. ferrea* (Tabela 11).

PSA	Concentração de Dióxido de Silício Coloidal (%)	Fluxo de alimentação (mL.min ⁻¹)	Fluxo de aspiração (%)
1	15	5	75
2	30	5	75
3	15	10	75
4	30	10	75
5	15	5	100
6	30	5	100
7	15	10	100
8	30	10	100

Tabela 11 - Combinação de parâmetros para preparação dos diferentes PSAs

Os PSAs obtidos demonstraram pouca diferença visual quanto ao aspecto macroscópico. Todos apresentaram-se finos, com aglomerações (alguns com mais e outros com menos aglomerados), de cor marrom claro e odor característico da espécie vegetal. A presença do adjuvante de secagem, independente da concentração, não provocou alterações visuais marcantes no pó (Figura 10).

Com relação à umidade residual dos PSAs (Tabela 12), todos ficaram acima do limite preconizado pela Farmacopeia Brasileira V (2010), que é de 5%. Esse fato demonstra a alta higroscopicidade do pó, o que pode ser explicado pela presença de componentes químicos com capacidade de atrair água. A elevada umidade residual pode esclarecer as deficientes características reológicas observadas visualmente. No entanto, de acordo com Couto e colaboradores (2000), uma das maneiras de solucionar esse agravante é o processo de granulação, que tem por finalidade melhorar a fluidez e o escoamento.



(a)



(b)



(c)



(d)



(e)



(f)



(g)



(h)

Figura 10 - Aspecto macroscópico dos PSAs: (a) PSA1 (b) PSA 2 (c) PSA 3 (d) PSA 4 (e) PSA 5 (f) PSA6 (g) PSA 7 (h) PSA 8

Tipo de PSA	Umidade Residual (%) $\bar{x} \pm s$ (CV%)	Rendimento (%)
PSA 1	7,6 $\pm$ 0,219 (2,8)	76,1
PSA 2	7,4 $\pm$ 0,190 (2,5)	70,7
PSA 3	7,1 $\pm$ 0,283 (3,9)	71,6
PSA 4	7,6 $\pm$ 0,141 (1,8)	62,2
PSA 5	6,8 $\pm$ 0,265 (3,8)	84,1
PSA 6	6,0 $\pm$ 0,177(2,9)	65,6
PSA 7	6,7 $\pm$ 0,098 (1,4)	83,4
PSA 8	7,5 $\pm$ 0,362 (4,7)	77,9

Tabela 12 - Umidade residual e rendimentos dos PSAs obtidos

A análise de variância do planejamento fatorial utilizando a umidade dos PSAs como variável dependente demonstrou que apenas os fatores fluxo de alimentação (Fator B) e fluxo de aspiração (Fator C) foram significantes ($\alpha < 0,05$), sendo que o Fator C é o mais importante. Embora a concentração de dióxido de silício coloidal (Fator A) não tenha apresentado valor significativo, a interação deste com o Fator B, e entre os três fatores foi significativa, diminuindo a umidade residual, o que não ocorreu na interação entre Fator A e Fator C (Figura 11).

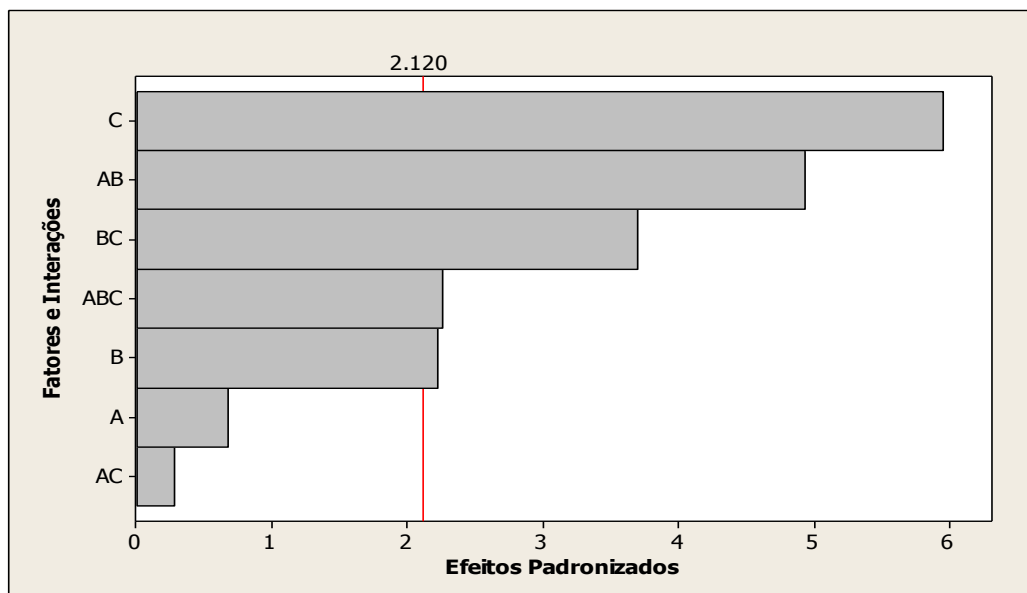


Figura 11- Gráfico de Pareto para a umidade residual dos PSAs

Com relação ao rendimento, não houve valor significativo, isto é, os Fatores A, B e C não afetaram essa variável. Os rendimentos, inferiores ao valor teórico de 100%, podem ser explicado por diversos fatores interferentes, como perdas do produto no processo de secagem por aderência às paredes do equipamento, e a característica do pó, o qual se apresenta extremamente fino e leve. No entanto, comparado a outras espécies vegetais todos os rendimentos obtidos podem ser considerados altos, como no estudo de Rodrigues (2013), em que o rendimento do PSA a partir de solução extrativa de folhas de *Vismia Guianensis* foi de 52,20%.

Assim, o PSA 7 foi selecionado para produção dos granulados, visto que apresenta um dos menores teores de umidade associado a um bom rendimento. Embora o PSA 5 também mostrasse resultados satisfatórios, por questões de agilidade de produção (isto é, maior fluxo alimentação, o que torna o processo de secagem mais rápido), optou-se pelo PSA 7. A partir deste, prosseguiu-se aos ensaios de PT, dB, dC, FH, IC (Tabela 14) e análise da partícula em MEV.

Ensaio	Dados Experimentais
Polifenóis Totais (g%) $\bar{x} \pm s$ (CV%)	10,95 $\pm$ 0,197 (1,79)
dB (g/mL)	0,228
dC (g/ml)	0,417
FH	1,79
IC (%)	44,19

Tabela 13 - Características físico-químicas do PSA 7 obtido a partir de solução extrativa de *L. ferrea*

Conforme pode ser verificado na Tabela 13, encontrou-se um teor de PT relevante, que demonstra que a espécie vegetal estudada possui componentes fenólicos, e que estes não sofreram degradação devido ao processo de secagem.

O Fator de Hausner e Índice de Carr são indicadores indiretos utilizados na avaliação das características da compactabilidade de materiais particulados. Os resultados desses parâmetros, no presente estudo, mostraram que a fluidez do produto seco é deficiente, pois a literatura aponta que $FH \geq 1,2$ e $IC > 20\%$ são indicadores de que o pó apresenta dificuldade de empacotamento e escoamento. (AULTON, 2005).

As fotomicrografias em MEV (Figura 12) do produto seco, mostraram partículas em formato esférico, característico de secagem por aspersão, porém com formato murcho, comprovando que as partículas são ocas. No entanto, as partículas de dióxido de silício coloidal apresentaram-se esféricas, rugosas e inteiras, conforme descrito na literatura. Esse perfil peculiar também foi observado nos estudos de Barakat (2011), com PSA das entrecasas, e com o PSA desenvolvido por Costa (2012), a partir da casca do caule. Dessa

forma, pode-se inferir que o aspecto murcho das partículas de PSAs oriundos de *L. ferrea* são inerentes às características intrínsecas da espécie vegetal.

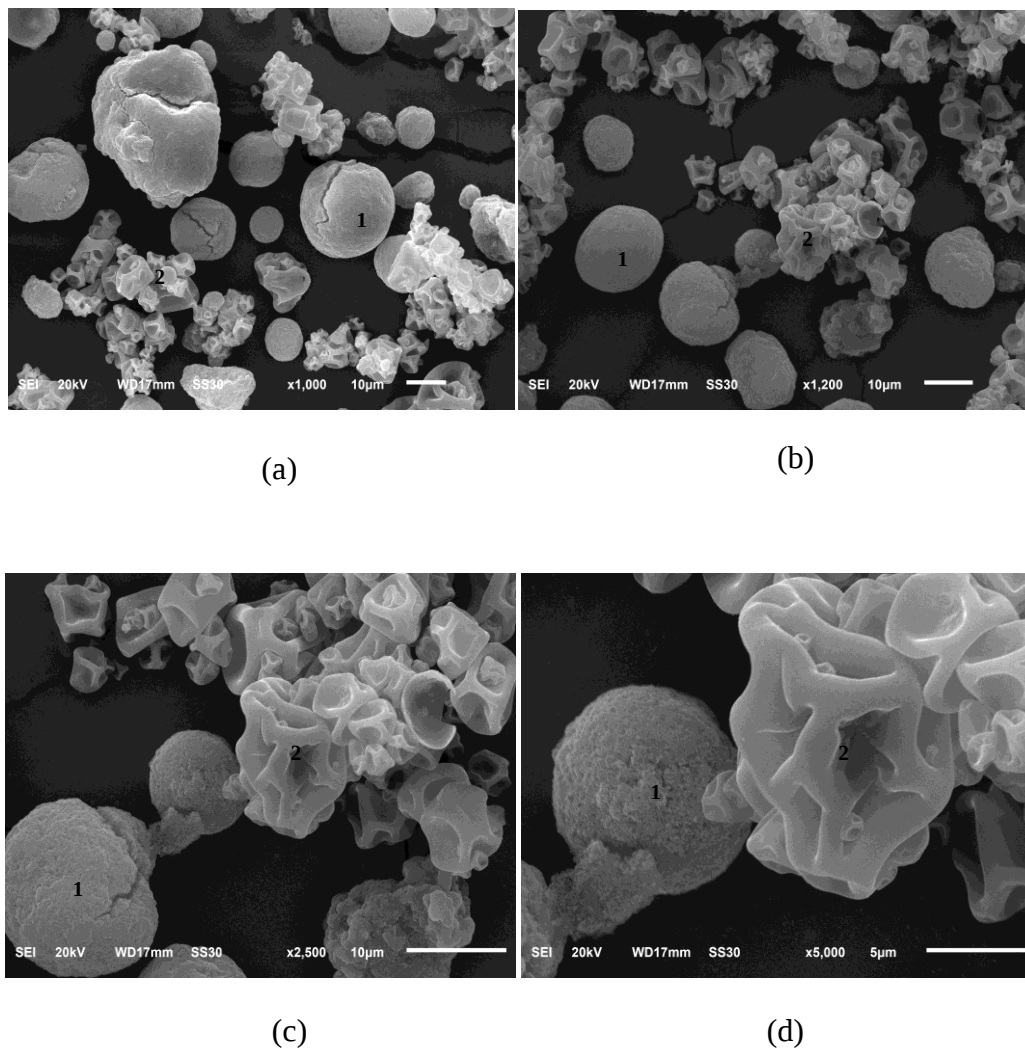


Figura 12- Fotomicrografia eletrônica de varredura de PSAs de *L. ferrea*. (a) Aumento de 1000x (b) Aumento de 1200 x (c) Aumento de 2500x (d) Aumento de 5000x. (1) Partícula de dióxido de silício coloidal (2) Partícula de PSA

5.4 Preparação e caracterização dos granulados

Para a preparação dos granulados, foram realizados ensaios piloto utilizando como agente aglutinante Opadry® (derivado da celulose) e Eudragit E® (derivado do ácido metacrílico), e como líquido de granulação água, acetona e álcool isopropílico. Contudo,

apenas com a utilização de Eudragit E[®] e acetona, tornou-se viável a obtenção da massa úmida apropriada para a granulação. Assim, seguindo a metodologia utilizada por Souza e colaboradores (2007), foram testadas algumas concentrações de Eudragit E[®] nas formulações. A concentração mínima de Eudragit E[®] necessária para a formação da massa úmida foi de 12,5%. A fim de garantir resultados mais fidedignos, foram testadas três concentrações de Eudragit E[®] (12,5%; 15% e 17,5%) para a formulação dos granulados, e posteriormente, alguns ensaios foram realizados para determinar qual concentração de Eudragit E[®] proporcionou granulados com melhor viabilidade tecnológica para a manipulação das cápsulas.

Com relação ao aspecto macroscópico dos granulados, independente da concentração de Eudragit E[®], apresentaram-se semelhantes em termos de coloração e aspecto físico, como pode ser visualizado na Figura 13. Apresentam-se em forma irregular, coloração semelhante ao PSA e odor característico da espécie vegetal.

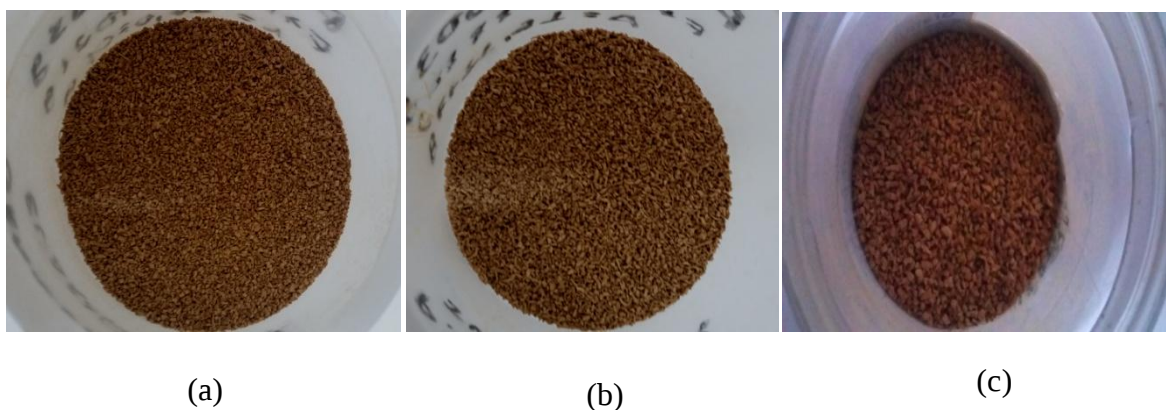


Figura 13- Aspecto macroscópico dos granulados em diferentes concentrações de Eudragit E[®]
(a) Granulados com Eudragit E[®] 12,5% (b) Granulados com Eudragit E[®] 15% (c) Granulados com Eudragit E[®] 17,5%

A Tabela 14 exhibe dados quanto aos ensaios de caracterização realizados com os granulados contendo as três concentrações de Eudragit E[®]. Por meio da avaliação da umidade residual das três formulações, observa-se que os granulados com 15% de Eudragit E[®] apresentaram menor umidade quando comparados aos demais, e valor aproximado quando

comparado ao PSA (6,7%). Embora esses valores estejam acima do limite preconizado pela Farmacopeia Brasileira para extratos secos e derivados, mantém-se dentro do limite definido para produtos com acondicionamento não-hermético (5% a 7%) (LIST; SCHMIDT, 1989). O aumento de umidade em relação às demais concentrações pode ser devido à problemas relativos a condições de secagem dos granulados na estufa de circulação de ar e/ou armazenamento inadequado.

A dB não revelou diferenças significativas entre as formulações. O menor percentual de friabilidade foi de 1,68%, demonstrando que com granulados contendo 15% de Eudragit E[®] houve uma maior estabilidade física dos granulados, embora não tenha sido encontrada relação com a concentração do aglutinante. Souza e colaboradores (2007) obtiveram granulados por via úmida, a partir de *Phyllanthus niruri*, com valores de friabilidade variando entre 0,12% a 0,82%, de acordo com a concentração de Eudragit E[®]. Quanto ao rendimento de granulação, os granulados com 12,5% e 15% de Eudragit E[®] mostraram valores semelhantes, com um percentual elevado de rendimento. Petrovick e colaboradores (2006), ao realizar granulação via seca, obtiveram um rendimento de 60%, inferior aos resultados deste estudo. Isso pode ser explicado pela diferença de técnica de produção, mas também demonstra que, para a espécie em estudo, a granulação por via úmida pode ser uma alternativa viável.

Ensaio	Granulados EudragitE [®] 12,5%	Granulados Eudragit E [®] 15%	Granulados Eudragit E [®] 17,5%
Perda por dessecação (g%) $\bar{x} \pm s$ (CV%)	9,05 $\pm$ 0,085 (0,93)	6,5 $\pm$ 0,11 (1,7)	7,55 $\pm$ 0,13 (1,72)
dB (g/ml)	0,335	0,333	0,333
Friabilidade (%)	2,74	1,68	2,99
Rendimento (%)	80,1	80,6	74,6

Tabela 14- Caracterização dos granulados com diferentes concentrações de Eudragit E[®]

Ao analisar os resultados descritos na Tabela 14, optou-se por utilizar os granulados com 15% de Eudragit E[®] para a manipulação das cápsulas, já que apresenta menor umidade residual e friabilidade, além de um bom rendimento, quando comparada às demais formulações. A partir dos granulados contendo 15% de Eudragit E[®], foram realizados alguns ensaios adicionais.

Como pode ser visualizado na Tabela 15, o resultado para PT foi de 4,7 g%, valor inferior ao PSA (10,9 g%). Essa diferença pode ter ocorrido devido a degradação de compostos fenólicos durante o processo de granulação ou interação química destes com os componentes da formulação. Além disso, deve ser levado em consideração a menor proporção de produto seco nos granulados.

Ensaio	Dados experimentais
Polifenóis Totais (g%) $\bar{x} \pm s$ (CV%)	4,7 $\pm$ 0,06 (1,31)
Tamanho médio de partícula (μ m)	825
dC (g/ml)	0,314
FH	0,94
IC (%)	6,65

Tabela 15 - Ensaio adicionais realizados com granulados Eudragit E[®] 15%

O tamanho médio de partícula foi de 0,825 mm, dado obtido pelo gráfico de retenção e passagem (Figura 14). O histograma da distribuição granulométrica está apresentado na Figura 15. Observa-se uma distribuição em que cerca de 40% dos granulados estão na faixa entre 850 a 1000 μ m, mostrando que houve a formação de multiparticulados. Além disso, é possível notar que a produção de finos, isto é, partículas menores que 250 μ m, foi relativamente baixa.

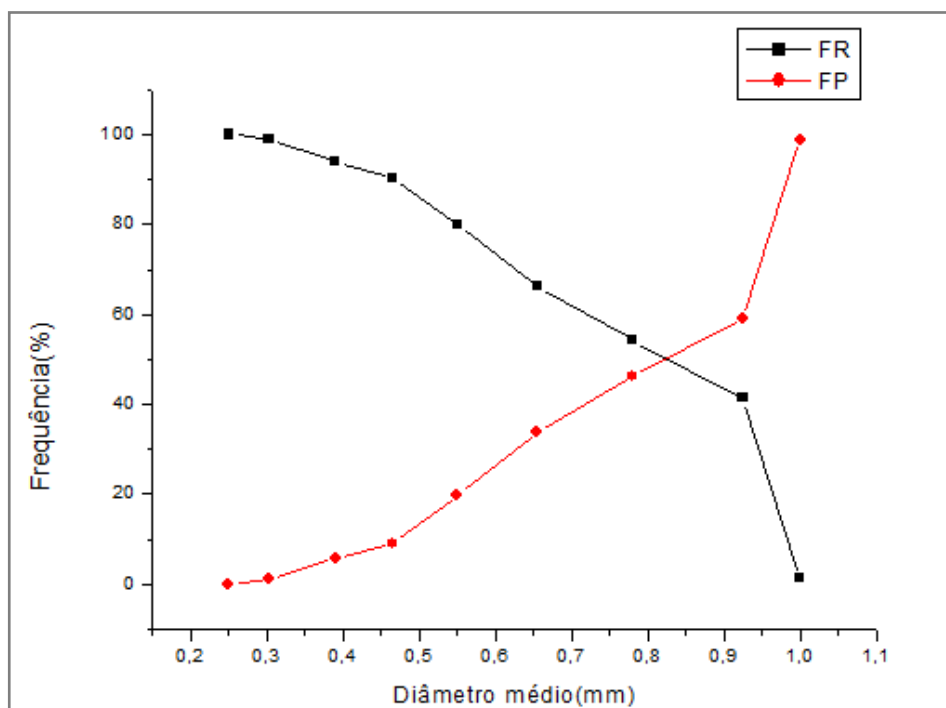


Figura 14-Gráfico de retenção e passagem dos granulados com 15% de Eudragit E®

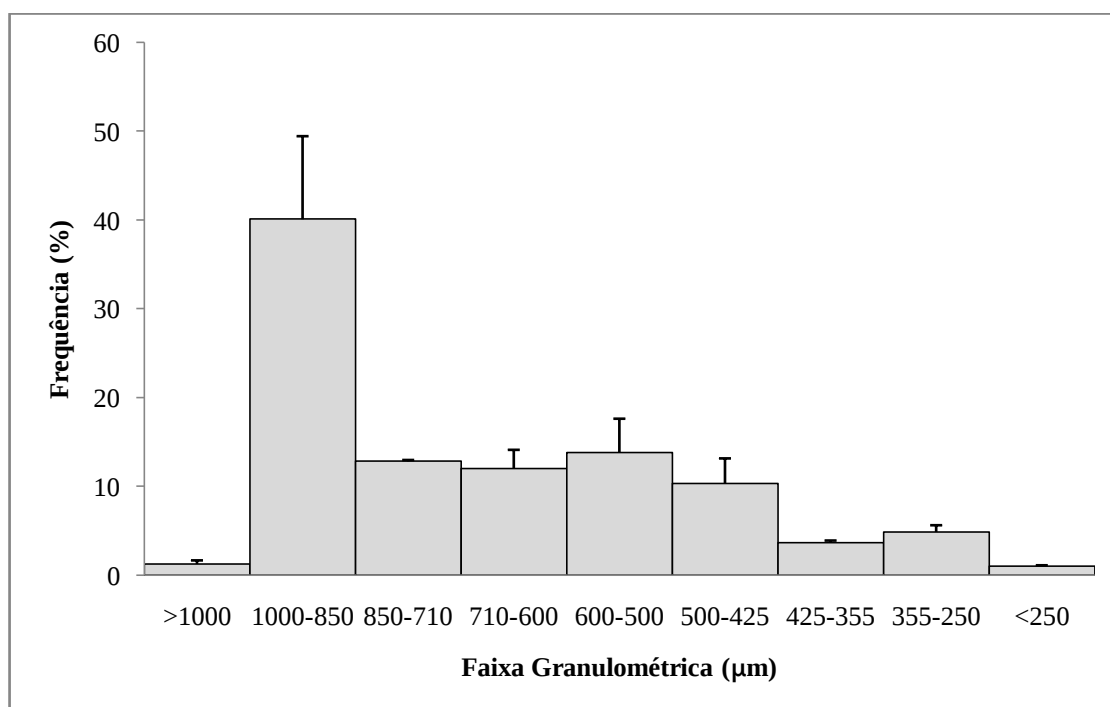


Figura 15 -Histograma de distribuição de partículas de Granulado com 15% de Eudragit E®

Os granulados obtidos demonstraram ter melhores características tecnológicas quando comparados ao PSA. Tendo em vista que o valor de IC é 6,65%, a formulação apresenta um

escoamento mais adequado e, com isso, fluxo mais apropriado. Esta conclusão também é corroborada pelo valor de FH, que se apresenta mais próximo de 1, significando maior estabilidade de empacotamento das partículas (AULTON, 2005).

As fotomicrografias dos granulados (Figura 16), obtidos a partir de *L. ferrea*, revelam estrutura irregular e superfície rugosa. Em maior magnitude, pode-se observar estruturas murchas, referentes ao PSA, cuja forma manteve-se inalterada, mesmo após etapas de cominuição, e estruturas esféricas, correspondentes ao dióxido de silício coloidal.

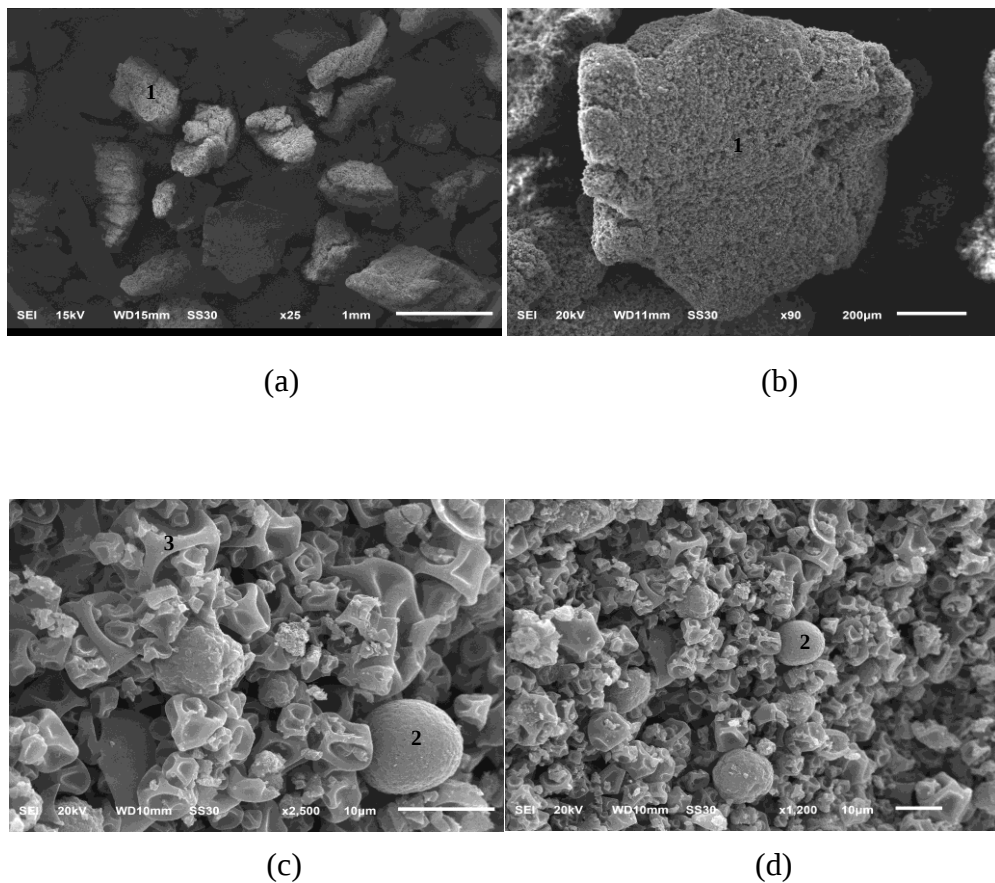


Figura 16 - Fotomicrografias de granulados de *L. ferrea* (a) Aumento de 25x (b) Aumento de 90 x (c) Aumento de 1200x (d) Aumento de 2500x. (1) Partícula de granulado (2) Partícula de dióxido de silício coloidal (3) Partícula de PSA

5.5 Obtenção e controle de qualidade das Cápsulas

Em estudos anteriores (Marinho; Souza, 2012) foi demonstrado as dificuldades de encapsulação de PSA de *L. ferrea*, devido às características tecnológicas do pó. Tal estudo teve por objetivo a obtenção de cápsulas contendo alto teor de PSA, com auxílio de adjuvantes farmacêuticos, como material de enchimento e lubrificante. No entanto, concluiu-se que devido à baixa densidade do pó e dificuldades de escoamento, o processo de enchimento das cápsulas tornou-se inviável, posto que ocorria segregação de pós na mistura dos componentes, diferença entre os pesos das cápsulas e, conseqüentemente, alteração de concentração do princípio ativo entre as formulações. À vista disso, considerando que a literatura aponta que o processo de granulação pode solucionar os problemas mencionados, o presente estudo testou quatro formulações para encapsulamento com granulados de *L. ferrea*, previamente caracterizados (Tabela 16). As formulações para o encapsulamento foram obtidas a partir de cálculos baseados na densidade bruta de cada componente da formulação.

Formulação	Composição (mg)			
	Granulados de <i>L. ferrea</i>	Estearato de magnésio	Lauril sulfato de sódio	Dióxido de silício coloidal
1	298	-	-	-
2	296,51	1,49	-	-
3	296,51	-	1,49	-
4	296,51	-	-	1,49

Tabela 16 - Composição das cápsulas a partir de granulados de *L. ferrea*

A presença do regulador de fluxo na formulação tem sua importância, pois este contribui para a fluidez da formulação, o que reduz a força de atrito entre as partículas, impedindo a aglomeração e segregação do material devido ao seu pequeno tamanho, bem como pode interferir na liberação controlada do ativo (Produto seco de *L. ferrea*)

(CARVALHO *et al*, 2013). As formulações com reguladores de fluxo foram manipuladas a fim de avaliar a influência destes nas propriedades químicas do granulado, pois a literatura aponta que esse tipo de adjuvante pode tornar a molécula hidrofóbica, dificultando sua dissolução e absorção, por isso sua concentração deve ser de, no máximo 1%, na formulação (PRISTA, 1992). Optou-se por não utilizar material de enchimento na produção das cápsulas, com intuito de aumentar a dose do princípio ativo. Foi realizado o enchimento das cápsulas em encapsuladora semi-automática.

Sabe-se que a combinação dos granulados com excipientes farmacêuticos pode alterar as propriedades físico-químicas do fármaco, como a dissolução e desintegração. Por isso, os ensaios de controle de qualidade das cápsulas obtidas são fundamentais. A partir dos resultados de peso médio expressos na Tabela 17, verificou-se que o lote de cada formulação apresenta uniformidade de peso, conforme o preconizado pela Farmacopeia Brasileira V (2010), a qual estabelece que, para cápsulas duras com peso médio menor que 300 mg (0,300 g), a variação máxima deve ser de $\pm 10\%$, podendo-se tolerar não mais que duas unidades fora do especificado. Além disso, não houve diferença estatística significativa entre as formulações ($\alpha < 0,05$).

Cápsulas	Peso médio (g) $\bar{x} \pm s$ (CV%)	Tempo de desintegração (minutos) $\bar{x} \pm s$ (CV%)	Polifenóis Totais (g%) $\bar{x} \pm s$ (CV%)
1	0,298 $\pm$ 0,006 (2,3)	24 $\pm$ 1,15 (4,8)	4,50 $\pm$ 0,075 (1,6)
2	0,299 $\pm$ 0,006 (2,1)	21 $\pm$ 1,15 (5,4)	4,30 $\pm$ 0,090 (2,0)
3	0,299 $\pm$ 0,007 (2,4)	21 $\pm$ 0,83 (4,0)	4,20 $\pm$ 0,028 (0,6)
4	0,295 $\pm$ 0,009 (3,0)	24 $\pm$ 1,25 (5,2)	4,14 $\pm$ 0,16 (3,9)

Tabela 17 - Peso médio e tempo de desintegração das quatro formulações de cápsulas em estudo

A desintegração é uma etapa muito importante para a absorção e biodisponibilidade do fármaco. Dessa forma, para que as cápsulas se desintegram de forma eficiente, o composto ativo deve ser desagregado e solubilizado, consistindo apenas em pequenas partículas (CARVALHO *et al*, 2013). O ensaio demonstrou uma desintegração relativamente rápida das cápsulas nas diferentes formulações, entre 21 e 24 minutos, em água. De acordo com a Farmacopeia Brasileira V (2010), a desintegração de cápsulas duras deve se completar em menos de 45 minutos. Carvalho e colaboradores (2013), ao encapsularem granulados de *Calophyllum brasiliense*, observaram a desintegração total das cápsulas no tempo de 9 minutos em meio ácido, e em torno de 13 e 18 minutos, em água e em meio básico, respectivamente. No presente estudo, embora note-se uma diferença significativa no tempo de desintegração entre as formulações, não é possível afirmar que esteja relacionado com os diferentes reguladores de fluxo, o que torna necessário estudos mais aprofundados.

O teor de PT entre as formulações não apresentou diferença significativa ($\alpha < 0,05$). No entanto, é possível observar que a presença do regulador de fluxo pode ter ocasionado uma ligeira diminuição do teor de PT nas formulações quando comparado aos granulados (4,7 g%), sendo que o menor percentual foi encontrado na formulação 4, com dióxido de silício coloidal (4,14 g%). Observa-se que o processo de encapsulação não implicou em proeminente degradação e perda de compostos fenólicos.

Sabe-se que, para um medicamento exercer seu efeito terapêutico, é necessário que as moléculas do princípio ativo estejam disponíveis nos fluidos gastrintestinais para que ocorra a absorção. Nesse contexto, os excipientes, embora sem efeitos terapêuticos, podem exercer influência, uma vez que podem modificar a velocidade de liberação do fármaco. Sendo assim, a dissolução *in vitro* constitui uma relevante predição da performance *in vivo* de medicamentos (DEFÁVERI *et al*, 2012). Para a realização do ensaio de dissolução do presente estudo, foram testados alguns meios de dissolução: água, HCl 0,1 N, lauril sulfato de

sódio 1% e lauril sulfato de sódio 1,5%. Destes, o que forneceu o menor tempo de dissolução foi o lauril sulfato de sódio 1,5%, tornando-se o meio em que foi realizado o perfil de dissolução das cápsulas contendo PSA de *L. ferrea*.

Para análise e cálculos do perfil de dissolução, necessitou-se construir uma curva de calibração do PSA, que consiste no componente ativo das cápsulas (Figura 17).

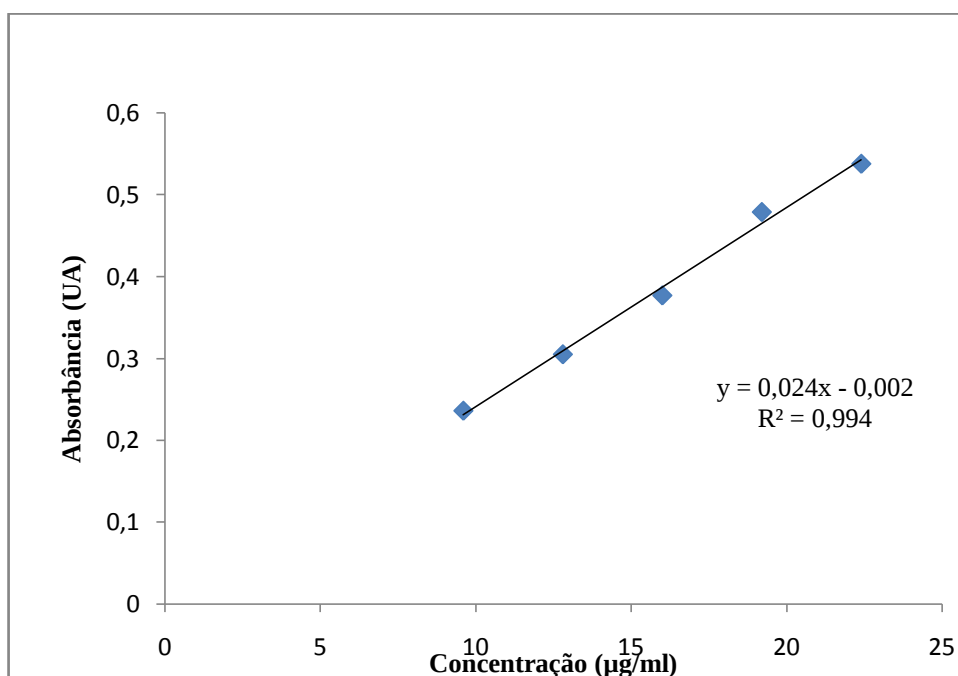


Figura 17- Curva de Calibração do PSA de *L. ferrea*

Conforme demonstrado na Tabela 18, não houve dissolução total do PSA contido nas cápsulas em 90 minutos de ensaio. Todas as formulações alcançaram um platô de liberação em 60 minutos, e, após esse tempo, os percentuais apresentaram pequena variação. O percentual máximo de liberação foi 78,676% (Formulação 4), numa liberação lenta. Esse valor não difere muito do apresentado pela Formulação 1 (sem regulador de fluxo), que foi de 76,990%. Além disso, ao analisar a Formulação 3, que contém um adjuvante bastante solúvel em água (lauril sulfato de sódio), verifica-se que o percentual de liberação no final do processo foi o menor. Esses dados sugerem que o regulador de fluxo pode não ser fator

determinante para afetar o percentual de PSA dissolvido. A Figura 18 mostra o perfil de cada formulação com o decorrer do tempo.

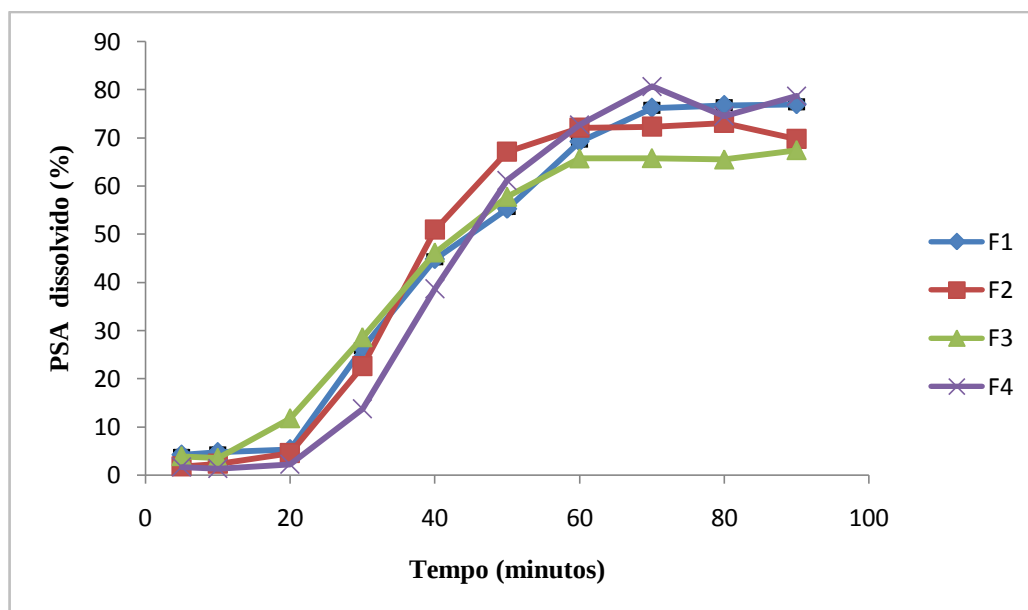


Figura 18 - Perfil de dissolução das cápsulas no decorrer do tempo

Tempo (minutos)	% Dissolvido			
	Formulação 1	Formulação 2	Formulação 3	Formulação 4
5	4,201	1,806	3,911	1,686
10	4,724	2,349	3,544	1,326
20	5,330	4,560	11,772	2,211
30	26,394	22,590	28,586	13,685
40	44,820	50,936	46,181	38,670
50	55,265	67,071	57,735	61,197
60	69,24607	72,084	65,707	72,637
70	76,25335	72,295	65,761	80,646
80	76,81018	73,081	65,484	74,499
90	76,99015	69,815	67,421	78,676

Tabela 18 - Percentual de PSA de *L. ferrea* dissolvido no decorrer de 90 minutos

De acordo com Défaveri e colaboradores (2012), o processo de liberação do fármaco é o fator que está relacionado com a limitação da velocidade de absorção do fármaco, podendo esta ser incompleta se a velocidade de liberação do fármaco for baixa. A velocidade com que esses processos ocorrem pode estar relacionada com as características da formulação e/ou da forma farmacêutica, e podem ser: tamanho e forma das partículas, quantidade de adjuvantes (principalmente, lubrificantes), solubilidade dos componentes da formulação no meio, tempos de mistura, etc. No presente estudo, sugere-se, principalmente, que os problemas de solubilidade do Eudragit E[®] no meio selecionado tenham acarretado uma dissolução lenta e incompleta, necessitando ainda de ajustes para solucionar esse inconveniente.

Conclusões

- A avaliação físico-química da MPV de *L. ferrea* demonstrou que os parâmetros de controle de qualidade satisfazem os padrões exigidos pelos compêndios oficiais, bem como semelhantes a estudos já realizados com a espécie vegetal, evidenciando que o lote em estudo estava em condições de ser utilizado como matéria-prima para a produção das formas farmacêuticas.
- O processo de secagem por aspersão não degradou quantidades expressivas de PT, mostrando que este tipo de secagem exerce pouco impacto sobre a presença dos marcadores químicos.
- O fatorial delineado para a otimização do PSA, a partir de solução extrativa de *L. ferrea*, mostrou que o fluxo de alimentação e o fluxo de aspersão são fatores determinantes para melhorar o teor de umidade do PSA, sendo que o adjuvante de secagem não demonstrou influência nas variáveis dependentes analisadas. No entanto, para produção de formas farmacêuticas sólidas, ainda apresentou características tecnológicas deficientes.
- A granulação por via úmida do PSA utilizando 15% de Eudragit E[®], como agente de granulação, possibilitou a obtenção de granulados com propriedades tecnológicas favoráveis à encapsulação, além de apresentar um bom rendimento.
- Não houve influência significativa dos reguladores de fluxo testados nos resultados de ensaios de controle qualidade das cápsulas (peso médio e PT), demonstrando que a quantidade foi satisfatória para melhorar o fluxo das formulações, sem alterar estes parâmetros entre as formulações.
- O perfil de dissolução mostrou que a formulação de cápsulas utilizando dióxido de silício coloidal como regulador de fluxo apresentou um maior percentual de PSA dissolvido no decorrer de 90 minutos. No entanto, sugere-se que não haja relação com o regulador de fluxo presente nas formulações, pois as cápsulas sem adjuvante

apresentaram valor aproximado. Além disso, a liberação de PSA não foi total em nenhuma das formulações, o que pode estar relacionado com o meio de dissolução selecionado e com características químicas da formulação (dificuldades de solubilidade do Eudragit E[®]), entre outras.

- Estudos subsequentes analíticos são necessários para avaliar a estabilidade química dos constituintes no decorrer do processo de produção até a forma farmacêutica final a partir de *L. ferrea*.

Referências

ARAÚJO, A.A.S.; MERCURI, L.P.; SEIXAS, S.R.S.; STORPIRTS, S.; MATOS, J.R. Determinação dos teores de umidade e cinzas de amostras comerciais de guaraná utilizando métodos convencionais e análise térmica. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.42, n.2, p. 269-277, abr./jun. 2006.

ARAÚJO, A. A.; SOARES, L.A.L.; FERREIRA, M.R.A.; NETO, M.A.S.; SILVA, G.R.; ARAÚJO, R.F.; GUERRA, G.C.B.; MELO, M.C.N. Quantification of polyphenols and evaluation of antimicrobial, analgesic and anti-inflammatory activities of aqueous and acetone-water extracts of *Libidibia ferrea*, *Parapiptadenia rigida* and *Psidium guajava*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 156, s.n., p. 88–96, oct. 2014.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

BARACAT, M.M.; NERY, M.M.F.; GOUVEIA, E.F.; MENEGUELLI, L.; HIZUKA, MAMPRIM, C.M. Estudo comparativo de excipientes em diferentes técnicas de preparação de comprimidos de cloridrato de propranolol. **Semina: ciências biológicas e da saúde**, v.22, s.n, p.19-24, jan./dez. 2001.

BARAKAT, L. **Avaliação da viabilidade de obtenção de formas farmacêuticas plásticas contendo extrato seco de *Caesalpinia ferrea* Mart.** 2011. 100f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Amazonas, Manaus.

BASSANI, V.L; GONZÁLEZ, O.G.; PETROVICK, P.R. Desenvolvimento tecnológico de produtos fitoterápicos. **Revista Fitos**, v.1, n.1, p. 14-17, jun. 2005.

BATTESTIN, V.; MATSUDA, L. K.; MACEDO, G. A. Fontes e aplicações de taninos e tanases em alimentos. **Brazilian Journal of Food and Nutrition**, v.15, n.1, p. 63–72, 2004.

BENNETI, V. M. **Comparação entre dois métodos manuais de obtenção de cápsulas de gelatina**. 2010. 42 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Farmácia) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

BERNARDES, L.J.L. A granulação de materiais. **Cerâmica industrial**, v.11, n.3, p. 17-22, mai./jun. 2006.

BRASIL. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada Nº 26 de 13 de Maio de 2014. **Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e notificação de produtos tradicionais fitoterápicos**. Diário Oficial da União, Poder Executivo, DF, Brasília, 14 de Maio de 2014. Disponível em:

<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=14/05/2014&jornal=1&pagina=51&totalArquivos=100>. Acesso em: 08 de Outubro de 2014.

BRASIL. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada. Nº 17 de 16 de Abril de 2010. **Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos.** Diário Oficial da União, Poder Executivo, DF, Brasília, 17 de Abril de 2010. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res_0017_16_04_2010.html. Acesso em: 08 de Outubro de 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 971, de 03 de maio de 2006. **Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde.** Diário oficial da União, Poder Executivo, DF, Brasília, 04 mai. 2006a. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2006/GM/GM-971.htm>. Acesso: 08 de Outubro de 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Decreto n.º 5.813, de 22 de junho de 2006. **Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências.** Diário Oficial da União, Poder Executivo, DF, Brasília, 23 jun. 2006b. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf. Acesso em: 08 de Outubro.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS.** Fevereiro de 2009. Disponível em: <http://www.unifal-mg.edu.br/hpmed/files/RENISUS.pdf>. Acesso em: 08 de Outubro de 2014.

BUNDESVEREINIGUNG, Deutscher Apothekerverbände (Hrgsb.). Deutscher Arzneimittel-Codex. Frankfurt: Govi, Stuttgart: Deutscher Apotheker. v. 1. Codex- Probe 4, 1986.

CARR, R. Evaluation flow proprieties of solids. **Chemical Engineering**, v. 72, n. 2, p. 163-168, 1965.

CARVALHO, E.B. **Estudos da interacção proteínas e taninos : Influência da presença de polissacarídeos.** 2007. 193f. Tese (Doutorado em Química) – Faculdade de Ciências da Universidade do Porto. Portugal.

CARVALHO, E.L.S. **Desenvolvimento de produtos secos nebulizados de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reissek - Celastraceae (espinaheira- santa).** Dissertação de mestrado, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 133 f, 1997.

CARVALHO, H.O.; MEDEIROS, B. J. L.; SÁ, B.M.; ARAÚJO, J.T.C.; KAWAKAMI, M.Y.M; FAVACHO, H.A.S.; CARVALHO, J.C.T. Study of dissolution profiles and desintegration of capsules containing the dried hydroetanolic extract of *Calophyllum brasiliense*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.23, n.1, p. 194-199, jan.feb./2013.

CAVALHEIRO, M. G.; FARIAS, D.V.; FERNANDES, G.S.; NUNES, E.P.; CAVALCANTI, F.S.; VASCONCELOS, I.M., MELO, V.M.M.; CARVALHO, A. F. Atividades biológicas e enzimáticas do extrato aquoso de sementes de *Caesalpinia ferrea* Mart (Leguminosae). **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 19, n. 2, p. 586–591. mai. 2009.

CORRÊA, A.D.; BATISTA, R.S.; QUINTAS, L.E.M. **Plantas medicinais do cultivo a terapêutica**. Petrópolis: Vozes, 1998.

COSTA, Leydiana Moraes. **Desenvolvimento de produto seco por aspersão obtido a partir das cascas do caule de *Libidibia ferrea***. 2012. 126 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas, Manaus.

COUTO, A.G.; ORTEGA, G. G.; PETRIVICK, P. R. Granulação. **Caderno de Farmácia**, v. 16, n. 01, p. 13-20, 2000.

COUTO, R.O.; VALGAS, A.B.; BARA, M.T.F.; PAULA, J.R. Caracterização físico-química do pó das folhas de *Eugenia dysenterica* dc. (Myrtaceae). **Revista Eletrônica de Farmácia**, v.6, n.03, p. 59-69, 2009.

CREPALDI, I. C; SANTANA, J. R. F.; LIMA, P. B. Quebra de dormência de sementes de pau-ferro (*Caesalpinia ferrea* Mart ex Tul. – Leguminosae, Caesalpinioideae). **Scientibus**, n. 18, p. 19-29, jan/jun. 1998.

DEFÁVERI, M.A.S.; LAPORTA, L.V.; SANTOS, M.R.; SILVEIRA, R.L.; ALVES, M.P.; RUBIM, A.M. Avaliação da qualidade das cápsulas de cloridrato de sibutramina manipuladas em farmácias. **Disciplinarum scientia. Série Ciências biológicas e da saúde**, v.13, n.1, p.71-83, abr. 2012.

DIAS, A.M.A.; REY-RICO, A.; OLIVEIRA, R.A.; MARCENEIRO, S.; ALVAREZ-LORENZO, C.; CONCHEIRO, A.; JÚNIOR, R.N.C.; BRAGA, M.E.M.; SOUSA, H.C. Wound dressings loaded with an anti-inflammatory juca (*Libidibia ferrea*) extract using supercritical carbon dioxide technology. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 74, p.34-45, 2013.

FARIAS, M. R. Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. 3ªed. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Porto Alegre: UFSC/UFRGS, 2001. p.199-222.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5 ed. 2010. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm. Acesso em: 13 de Outubro de 2014.

FERREIRA, M.S. **Otimização de Solução extrativa e desenvolvimento tecnológico de produto seco por aspersão de *Psidium guajava***. 2009. 74 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.

FREITAS, A.C.C.; XIMENES, N.C.A.; AGUIAR, J.S.; NASCIMENTO, S.C.; LINS, T.U.L.; MAGALHÃES, L.R. COELHO, L.C.B.B.; CARNEIRO-DA-CUNHA, M.G.; GONÇALVES-SILVA, T.; CORREIA, M.T.S. Biological activities of *Libidibia (Caesalpinia) ferrea* var. *parvifolia* (Mart. ex Tul.) L. P. Queiroz pod preparations. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, p. 1-7, 2012.

GALDINO, G.; MESQUITA, M. R.; FERRAZ, I. D. K. Descrição morfológica da plântula e diásporos de *Caesalpinia ferrea* Mart. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 5, n. 02, p. 747-749, jul. 2007.

GALLO, L.; RAMÍREZ-RIGO, M.V.; PINA, J., BUCALÁ, V. A comparative study of spray-dried medicinal plant aqueous extracts. Drying performance and product quality. **Chemical Engineering Research and Design**, v.104, s.n., p. 681-694, dez.2015.

GONZALEZ, F.G. **Estudo farmacognóstico e farmacológico de *Caesalpinia ferrea Martius***. 2005. Tese (Doutorado em Fármacos e Medicamentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

HASLAM, E. Natural Polyphenols (Vegetable Tannins) as Drugs: Possible Modes of Action. **Journal of Natural Products**, v. 59, s.n., p. 205-215, 1996.

HAUSNER, H. H. Friction conditions in a mass of metal powder. **International Journal of Powder Metallurgy**, v. 3, s.n., p. 7-13, 1967.

KHANBABAEE, K.; REE, T. Tannins: Classification and Definition. **Journal of Natural Products**, v. 18, s.n., p. 641-649, 2001.

KULCAMP, I.C. **Avaliação da qualidade de cápsulas manipuladas de antihipertensivos. Validação de metodologias analíticas: titulométrica, espectrofotométrica e cromatográfica**. 2003. 168 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

LIMA, H. C., 2010. Fabaceae. In: Forzza, R.C., (Org.): **Catálogo de plantas e fungos do Brasil**. Instituto de Pesquisas Jardim Botânico do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, v. 2, p. 989-1102.

LIMA, S.M.A.; ARAÚJO, L.C.C.; SITÔNIO, M.M.; FREITAS, A.C.C. Anti-inflammatory and analgesic potential of *Caesalpinia ferrea*. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v.22, n.01, p. 169-175, Jan./Fev. 2012.

LIST, P. H.; SCHMIDT, P. C. **Phytopharmaceutical Technology**. Boca Raton: CRC Press, p. 320-334, 1989.

LOPES, N.; FACCIN-GALHARDI, L.C.; ESPADA, S.F.; PACHECO, A.C.; RICARDO, N.M.P; LINHARES, R.E.C.; NOZAWA, C. Sulfated polysaccharide of *Caesalpinia ferrea* inhibits herpes simplex virus and poliovirus. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.60, p. 93-99, 2013.

LORENZI, H. Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. 6ª ed. Nova Odessa: Plantarum, 2014. 352p.

LUCINDA, L. M. F.; ROCHA, C. B.; REBOREDO, M. M.; FARIA, V. C.; SÁ, R. C. S. Assessment of sperm production and reproductive organs of Wistar rats to long-term exposure of *Caesalpinia ferrea*. **Anais Da Academia Brasileira de Ciências**, v. 82, n. 4, p. 907-14, 2010.

MARINHO, J.S.; SOUZA, T.P. **Influência de adjuvantes farmacêuticos na obtenção de cápsulas contendo alto teor de extrato seco por aspersão de *Caesalpinia ferrea* Mart.** Resumos in: XXII SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS, 2012, Rio Grande do Sul.

MARINHO, J. V. F; PEREIRA, M.M; WANDERLEY, A.G.; SOARES, L.A.L.; LIMA, E.S.; SOUZA, T.P. **Technological characteristics of fruits of *Caesalpinia ferrea* Mart. (Leguminosae) as Medicinal Raw Material**. Resumos in: XX SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS, 2008, São Paulo.

MARQUES, G.S.; LYRA, M.A.A.; PEIXOTO, M.S.; MONTEIRO, R.P.M; LEÃO, W.F.; XAVIER, H.S.; SOARES, L.A.L.; NETO, P.J.R. **Caracterização fitoquímica e físico-química das folhas de *Bauhinia fortificata* Link coletada em duas regiões brasileiras.** Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v.33, n.01, p.57-62, 2012.

MARQUES, L. C. **Produção e comercialização de fitoterápicos no Paraná: uma abordagem de vigilância sanitária.** 1992. 232f. Dissertação (Mestrado em Botânica) - Universidade Federal do Paraná - UFPR, Curitiba.

MARREIRO, R.O.; BANDEIRA, M.F.C.L.; DE SOUZA, T.P.; RODRIGUES, I.C.; MILÉRIO, P.S.L.; OLIVEIRA, G.P.; CONDE, N.C.O. Evaluation of the stability and antimicrobial activity of an ethanolic extract of *Libidibia ferrea*. **Clinical Cosmetic and Investigation Dentistry**, v. 2016, n.06, p. 9-13, fev. 2014.

MARTINS, M.; KLUCZKOVSKI, A.M.; DE SOUZA, T.P.; PACHECO, C.; SAVI, G.D.; SCUSSEL, V.M. Inhibition of growth and aflatoxin production of *Aspergillus parasiticus* by guaran (*Paullinia cupana* Kunth) and juca (*Libidibia ferrea* Mart) extracts. **African Journal of Biotechnology**, v.13, n. 01, p. 131-137, jan. 2013.

MENEZES, I.A.C.; MOREIRA, I.J.A.; CARVALHO, A.A.; ANTONIOLLI, A.R.; SANTOS, M.R.V. Cardiovascular effects of the aqueous extract from *Caesalpinia ferrea*: Involvement of ATP-sensitive potassium channels. **Vascular Pharmacology**, v.47, s.n., p. 41-47, mar. 2007.

MONTGOMERY, D.C. **Diseño y análisis de experimentos.** México: Iberoamérica, 1991.

MORAGA, S.V.; VILLA, M.P.; BERTÍN, D.E.; COTABARREN, I.M.; PINA, J.; PEDERNERA, M.; BUCALÁ, V. Fluidized-bed melt granulation: The effect of operating variables on process performance and granule properties. **Powder Technology**, v.286, s.n, p.654-667, dec. 2015.

NAKAMURA, E.S.; KUROSAKI, F.; ARISAWA, M.; OKUDA, M.; TOKUDA, H.; NISHINO, H.; PASTORE, F. Cancer chemopreventive effects of constituents of *Caesalpinia ferrea* and related compounds. **Cancer Letters**, v. 177, n.02, p. 119-124, 2002a.

NAKAMURA, E.S.; NAKAMURA, E.S.; KUROSAKI, F.; ARISAWA, M.; OKUDA, M.; TOKUDA, H.; NISHINO, H.; PASTORE, F. Cancer chemopreventive effects of a Brazilian folk medicine , Juca, on in vivo two-stage skin carcinogenesis. **Journal of ethnopharmacology**, v.81, s.n., p. 135-137, 2002b.

NOZAKI, H.; HAYASHI, K.; KIDO, M.; MATSUURA, N.; TANI, H.; TAKAOKA, D.; IINUMA, M.; AKAO, Y. Pauferrol A, a novel chalcone trimer with a cyclobutane ring from *Caesalpinia ferrea* Mart exhibiting DNA topoisomerase II inhibition and apoptosis-inducing activity. **Tetrahedron Letters**, v.48, n. 47, p. 8290-8292, 2007.

OHIRA, S.; TAKAYA, K.; MITSUI, T.; KIDO, M.; KAKUMOTO, K.; HAYASHI, K.; KUBOKI, A.; TANI, H.; IKEDA, S.; IINUMA, M.; AKAO, Y.; NOZAKI, H. New chalcone dimers from *Caesalpinia ferrea* Mart. act as potent inhibitors of DNA topoisomerase II. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 37, p. 5052-5055, 2013.

OLIVEIRA, A.F.; BATISTA, J.S.; PAIVA, E.S.; SILVA, A.E.; FARIAS, Y.J.M.D.; DAMASCENO, C.A.R.; BRITO, P.D.; RODRIGUES, C.M.F.; FREITAS, C.I.A. Avaliação da atividade cicatrizante do Jucá (*Caesalpinia ferrea* Mart, ex Tul. var. *ferrea*) em lesões cutâneas de caprinos. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.12, n.03, p. 302-310, 2010.

OLIVEIRA, O.W; PETROVICK, P. R. Secagem por aspersão (*Spray dring*) de extratos vegetais: bases e aplicações. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 04, n. 20, p. 641-650, Ago./Set. 2010.

PAIVA, S.R.; HERINGER, A.P.; FIGUEIREDO, M.R.; KAPLAN, M.A.C. Taninos condensados de espécies de Plumbaginaceae. **Floresta e Ambiente**, v.09, n.01, p. 153-157, jan./dez. 2002.

PARK, S.H.; CHOY, H.K. The effects of surfactants on the dissolution profiles of poorly water-soluble acidic drugs. **International Journal Pharmaceutics**, v. 321, s.n., p.35-41, mai.2006.

PAULA, I. C. PETROVICK, P. R. Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato seco nebulizador de *Achyrocline satureioides* (Lam.) Dc. Compositae (marcela). **Caderno de Farmácia**, v. 13, n. 2, p. 143-145, 1997.

PEREIRA, L.; SILVA, R.O.; BRINGEL, P.H.S.F.; SILVA, K.E.S.; ASSREUY, A.M.S.; PEREIRA, M.G. Polysaccharide fractions of *Caesalpinia ferrea* pods: potential anti-inflammatory usage. **Journal of ethnopharmacology**, v. 139, n. 2, p. 642-648, 2012.

PETERS, V.M; SOUZA, S.O.; CARVALHO, J.C.T., BORGES, L.V.; GUERRA, M.O. Evaluation of reproductive toxicity of aqueous extract of the fruits from *Caesalpinia ferrea* MART. in rats. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas**, v. 7, n.5, p.268-272, 2008.

PETRY, R.D.; DE SOUZA, T.P.; DA SILVA, F.A.; HEBERLÉ, G.; DA SILVA, W.B.; FLECK, J.D.; BASSANI, V.L.; GONZALES-ORTEGA, G.; PETROVICK, P.R.; GUTERRES, S.S. Influência de adjuvantes e técnica de enchimento sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo teofilina. **Caderno de Farmácia**, v.14, n. 1/2, p. 13-19, 1998.

PETROVICK, G.; PETROVICK, P.; BASSANI, L. Granulação e revestimento em leito fluidizado. **Caderno de Farmácia**, v. 22, n.02, p.107-118, 2006.

PINTO, G. **Produção de Tanase por *Aspergillus niger***. 2003. 213f. Tese (Doutorado)-UFRJ, Rio de Janeiro.

PIO CORRÊA, M. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1984. p. 687.

PORT'S, P. S.; CHISTÉ, R.C.; GODOY, H.T.; PRADO, M.A. The phenolic compounds and the antioxidant potential of infusion of herbs from the Brazilian Amazonian region. **FoodResearch International**, v. 53, n. 2, p. 875–881, 2013.

PRANCE, G.T.; SILVA, M.F. 1975. **Árvores de Manaus**. INPA, Manaus, 312p.

PRISTA, L. N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R. M. R. **Técnica Farmacêutica e Farmácia Galênica**. Vol 1. 4 ed. Lisboa: Fundação Caloust Gulbenkian, 1992.

RODRIGUES, I.C. **Desenvolvimento e padronização de produto seco por aspersão de *Vismia Guianensis* com atividade antifúngica**. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas, Manaus.

SAMPAIO, F. C.; PEREIRA, M.S.V.; DIAS, C.S.; COSTA, V.C.O.; CONDE, N.C.O.; BUZALAF, M.A.R. *In vitro* antimicrobial activity of *Caesalpinia ferrea* Martius fruits against oral pathogens. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 124, s.n., p. 289–294, 2009.

SAWADA, L.; MONTEIRO, V.S.C.; RABELO, G.R.; DIAS, G.B.; CUNHA, M.; NASCIMENTO, J.L.M.; BASTOS, G.N.T. *Libidibia ferrea* mature seeds promote antinociceptive effect by peripheral and central pathway: possible involvement of opioid and cholinergic receptors. **BioMed research international**, v. 2014, s.n., p. 1-10, 2014.

SENNA, E. L.; PETROVICK, P.R.; GONZALEZ-ORTEGA, G.; BASSANI, V.L. Preparation and characterization of spray dried powders from *Achyrocline satureoides* (Lam) DC extracts. **Phytotherapy Research**, v. 11, n.02, p. 123-127, mar. 1997.

SHAH, N.H.; PATEL, C.I.; INFELD, M.H.; MARGOLIS, A.M.; MALICK, A.W. Effect of stearic acid particle size on surface characteristics of film-coated tablets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 22, n. 11, p. 1097-1103, 1996.

SILVA, L. C. N.; SILVA, C. A.; SOUZA, R. M.; MACEDO, A. J.; SILVA, M. V.; CORREIA, M. T. S. Comparative analysis of the antioxidant and DNA protection capacities of *Anadenanthera colubrina*, *Libidibia ferrea* and *Pityrocarpa moniliformis* fruits. **Food and Chemical Toxicology**, v. 49, n.0 9, p. 2222-2228, jun. 2011.

SILVA, M.F.; CARREIRA, L.M.M.; TAVARES, A.S.; RIBEIRO, I.C.; JARDIM, M.A.G.; LOBO, M.G.A.; OLIVEIRA, J. As leguminosas da Amazônia Brasileira - lista prévia. **Acta Botânica Brasileira**, v.2, n.01, p. 193-237, 1989.

SILVA, R.L.; VOLPATO, N.M. Meios para dissolução de comprimidos de nimesulida: ação dos tensoativos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 38, n.2, p.163-172, abr./jun.2002.

SOARES, L.A.L.; GONZALEZ-ORTEGA, G.; BASSANI, V.L.; PETROVICK, P.R. Desenvolvimento tecnológico de soluções extrativas aquosas de *Phyllanthus niruri* L. (Quebra-pedra) empregando planejamento fatorial. **Caderno de Farmácia**, v.14, n. 1/2, p. 21-26, 1998.

SOUZA, C.F. **Galactomanana de sementes de *Caesalpinia ferrea* var.*ferrea*: estrutura, modificação química e caracterização de propriedades**. 2009. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) – Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

SOUZA, C. R.F. **Estudo comparativo da produção de extrato seco de *Bauhinia forficata* Link pelos processos de *spray dryer* e leite de jorro**. 2003. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

SOUZA, L. A. G.; LOPES, M. C. ; DANTAS, A. R. ; COSTA FILHO, M. P. **Leguminosas da Amazônia**. Jucá - *Caesalpinia ferrea* C. Mart. Manaus: Editora do INPA, 2007 (Folder).

SOUZA, T.P.; MARTINEZ-PACHECO, R.; GOMEZ-AMOZA, J.L.; PETROVICK, P.R. Eudragit E® as Excipient for Production of Granules and Tablets From *Phyllanthus niruri* L Spray-Dried Extract. **AAPS PharmSciTech Journal**, v.8, n.2, p.1-7, 2007.

SOUZA, T. P.; LIONZO, M. I. Z.; PETROVICK, P. R. Avaliação da redução da carga microbiana de droga vegetal através do processamento tecnológico: decocção e secagem por aspersão. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 01, p. 94–98, mai. 2006.

SPANIOL, B. **Comparação do comportamento compressional de granulado contendo produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* L. entre máquinas de comprimir alternativa e rotativa.** 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

UEDA, H.; TACHIBANA, Y.; MORIYASU, M.; KAWANISHI, .; ALVES, S.M. Aldose reductase inhibitors from the fruits of *Caesalpinia ferrea* Mart. **Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology**, v.8, n. 05, p. 377-381, 2001.

VASCONCELOS, C.; MARANHÃO, H.M.L.; BATISTA, T.M.; CARNEIRO, E.M.; FERREIRA, F.; COSTA, J.; SOARES, L.A.L.; SÁ, M.D.C.; SOUZA, T.P. ; WANDERLEY, A.G. Hypoglycaemic activity and molecular mechanisms of *Caesalpinia ferrea* Martius bark extract on streptozotocin-induced diabetes in Wistar rats. **Journal of ethnopharmacology**, v.137, n. 03, p. 1533-1541, ago./set. 2011.

VASCONCELOS, E.A.F.; MEDEIROS, M.G.F.; RAFFIN, F.N; MOURA, T.F.A.L. Influência da temperatura de secagem e da concentração de Aerosil®200 nas características dos extratos secos por aspersão da *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n.03, p.243-249, jul./set. 2005.

VILA JATO, J. L. **Tecnologia farmacêutica: formas farmacêuticas.** Madrid: Editorial Síntesis, 2001.

WALTON, D.E., MUMFORD, C.F. Spray dried products - characterization of particle morphology. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 77, part A, p. 21-38, jan. 1999.

YUNES, R.A.; PEDROSA, R.C.; FILHO, V.C. Fármacos e Fitoterápicos: A necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Química Nova**, v.24, n.01, p. 147-152, 2001.