

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

ESTUDOS TECNOLÓGICOS PARA OBTENÇÃO DE FORMA FARMACÊUTICA  
SÓLIDA A PARTIR DE *Justicia pectoralis* Jacq.

KAMILLA MARIA DE SOUSA PIKANÇO

MANAUS

2021

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

KAMILLA MARIA DE SOUSA PICANÇO

ESTUDOS TECNOLÓGICOS PARA OBTENÇÃO DE FORMA FARMACÊUTICA  
SÓLIDA A PARTIR DE *Justicia pectoralis* Jacq.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós  
Graduação em Ciências Farmacêuticas da  
Universidade Federal do Amazonas como parte  
dos requisitos para obtenção do título de Mestre  
em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Tatiane Pereira de Souza

MANAUS

2021

## Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

P585e Picanço, Kamilla Maria de Sousa  
Estudos tecnológicos para obtenção de forma farmacêutica sólida a partir de *Justicia pectoralis* Jacq. / Kamilla Maria de Sousa Picanço . 2021  
96 f.: il. color; 31 cm.

Orientadora: Tatiane Pereira de Souza  
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Secagem por aspersão. 2. Plantas medicinais. 3. Chambá. 4. Cumarinas. 5. Superfície de resposta. I. Souza, Tatiane Pereira de. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

**“Estudos tecnológicos para obtenção de forma farmacêuticasólida a partir de *Justiciapectoralis*Jacq.”**

**DISCENTE: KAMILLA MARIA DE SOUSA PICANÇO**

PARECER:

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas em sua forma final e definitiva pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas.

Manaus, AM, 05/02/2021.



Prof. Dr. Emerson Silva Lima  
Coordenador do PPGCF

**A mesma foi apresentada perante a banca composta pelos seguintes professores:**



Profa. Dra. Tatiane Pereira de Souza  
Orientadora e Presidente da Banca (UFAM)



Profa. Dra. Ana Maria Soares Pereira  
Membro (UNAERP)



Prof. Dr. Pedro Henrique Campelo Félix  
Membro (UFAM)

À Deus por toda sabedoria,  
Aos meus pais e meu esposo por todo apoio,  
Aos meus amados filhos, que me sustentaram nesta caminhada.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, por ter me dado sabedoria e me mantido perseverante, principalmente no último ano, que foi um ano muito difícil frente a todos os acontecimentos enfrentados, em todo o mundo.

A minha família, irmãos, e principalmente aos meus pais, Rui Picanço e Maria de Jesus Picanço, por todo amor, carinho, incentivo e investimento, que foram essenciais para chegar até aqui.

Ao meu esposo, Herick Brazão, pelo companheirismo nesta jornada, por estar sempre presente em todos os momentos difíceis, os quais jamais poderia enfrentar sem seu apoio, e pela dedicação com nossos filhos amados, Anthony e Heitor, para que assim pudesse me dedicar ao meu trabalho.

A Universidade Federal do Amazonas e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, pela oportunidade de crescer na minha formação como profissional.

A CAPES pelo financiamento da bolsa.

A minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Tatiane Pereira de Souza, por todo apoio, paciência e conhecimento compartilhados e por confiar em meu trabalho.

Ao Laboratório de Inovação e Desenvolvimento em Tecnologia Farmacêutica (LIDETEF), pelo espaço cedido para realização das minhas análises e estudos, assim como, à todos os membros do grupo de pesquisa, mestrando e doutorandos, aos quais também chamo de amigos, pois sempre foram solícitos em ajudar na realização de experimentos, compartilhando conhecimento e proporcionando também momentos de descontração, que tornaram o trabalho menos cansativas e mais divertidas.

A todos os parceiros do LIDETEF, que nos ajudaram na realização de análises. Para engrandecer o trabalho.

Aos meus amigos, que estiverem presentes na minha vida durante esses anos, pela amizade, incentivos e conselhos, por todas às vezes que acreditaram em mim, mesmo quando eu não acreditei, me lembrando sempre do meu propósito. E por proporcionarem momentos alegres, que foram essenciais para enfrentar todos os desafios durante esta jornada.

## RESUMO

A espécie *Justicia pectoralis* da família Acanthaceae, presente no Norte, Nordeste e Centro-Oeste do Brasil, conhecida popularmente por nomes como chambá, anador, trevo-árvore ou trevo-cumaru e pertencente ao projeto Farmácias Vivas, sendo também encontrada no Registro Nacional de Plantas Medicinais de Interesse do Sistema Nacional de Saúde (RENISUS) por ser muito utilizada na medicina popular na forma de xarope para tratamento de doenças respiratórias. Seus metabólitos majoritários pertencentes à classe das cumarinas. Estudos indicam a presença de atividades antioxidante, anti-inflamatória, antinociceptiva e de relaxante muscular. Os extratos secos vegetais têm sido alvo de grande interesse pelas indústrias farmacêuticas, pois apresentam exatidão de dosagem e facilidade de manuseio, além de estabilidade físico-química, sendo, portanto, uma forma de uso segura e eficaz para medicamentos. Assim, este trabalho teve como principal objetivo a obtenção formas farmacêuticas sólidas através de estudos tecnológicos. Foram então, realizadas a caracterização físico-química da matéria-prima vegetal (MPV), para produção de soluções extrativas (SE) por decocção sob refluxo, seguida pela secagem dessas soluções em equipamento de leito fluidizado para avaliação dos extratos secos por aspersão (ESA) e adição de adjuvantes originado os produtos secos por aspersão (PSA), através de planejamento fatorial. Além de realizar avaliação destas secagens através de análises cromatográficas, microbiológicas, de espectroscopia, de varredura eletrônica e de viabilidade celular. Em relação aos resultados para MPV, classificada como pó moderadamente grosso e de boa fluidez, notou-se diferença significativa para teor de extrativos da solução aquosa, indicando que a água seria o melhor solvente extrator. Pela caracterização da SE, resultados significantes foram encontrados para SE aquoso no resíduo seco (RS) e teor de polifenóis totais (PFT). Após secagem e obtenção dos ESA, apesar de não ter apresentado melhor resultado para RS, o rendimento foi igual estatisticamente para os dois ESA em teste, assim como nos resultados dos PSA, ressaltando que, o ESA apresentou resultados superiores aos dos PSA, com 78,47 e 85,80%, para hidroalcoólico e aquoso respectivamente. E apesar da perda por dessecação (PD) do ESA hidroalcoólico não ter se enquadrado na literatura, assim como os PSA, através da atividade de água pôde-se comprovar estabilidade microbiológica destes pós. Para análise de Fator de *Hausner* (FH) e Índice de *Carr* (IC) não foram encontrados resultados eficientes, ou seja, os pós não apresentaram boas características de fluidez e escoamento. Em análise morfológica através de microscopia de varredura eletrônica (MEV), os pós apresentaram-se diferentes, sendo o pó de ESA hidroalcoólico de superfície mais lisa e uniforme. Pela espectroscopia no infravermelho com transformada de *Fourier* (FTIR), observou-se que os solventes não apresentaram grandes diferenças entre si, assim como após processo de secagem, todos os compostos mantiveram-se estáveis, mesmo com adição de adjuvantes. Em teste de teor de polifenóis totais (PFT), novamente diferenciando-se da SE, o ESA hidroalcoólico mostrou-se superior nos dois métodos testados, e esses resultados mantiveram-se nos PSA, indicando que não houve favorecimento pela presença de adjuvantes. Sobre o teor de cumarina e umbeliferona, todos as secagens, com exceção das realizadas com ESA aquoso+adjuvantes, apresentaram resultados interessantes. No teste de viabilidade celular, os extratos secos, demonstraram não ser citotóxicos na concentração de 100 µg/ml. Sendo assim, pode-se concluir que o processo de secagem favoreceu fatores importantes, como manutenção da integridade e o aumento da concentração dos princípios ativos do estudo.

**Palavras-chave:** secagem por aspersão; plantas medicinais; chambá; cumarinas; superfície de resposta.

## ABSTRACT

The species *Justicia pectoralis* of the family Acanthaceae, present in the North, Northeast and Midwest of Brazil, popularly known by names like chambá, anador, clover-tree or clover-cumaru and belonging to the Farmácias Vivas project, also being found in the National Registry of Medicinal Plants of Interest to the National Health System (RENISUS) for being widely used in popular medicine in the form of syrup for the treatment of respiratory diseases. Its major metabolites belonging to the coumarin class. Studies indicate the presence of antioxidant, anti-inflammatory, antinociceptive and muscle relaxant activities. Dry plant extracts have been a target of great interest for the pharmaceutical industries, as they present dosage accuracy and ease of handling, in addition to physical-chemical stability, being, therefore, a safe and effective form of use for medicines. Thus, this work had as main objective to obtain solid pharmaceutical forms through technological studies. Then, the physical-chemical characterization of the vegetable raw material (MPV) was carried out, for the production of extractive solutions (SE) by decoction under reflux, followed by the drying of these solutions in fluidized bed equipment to evaluate the dry extracts by spraying (ESA) and addition of adjuvants originating the spray dried products (PSA), through factorial planning. In addition to evaluating these dryings through chromatographic, microbiological, spectroscopic, electronic scanning and cell viability analyzes. Regarding the results for MPV, classified as moderately coarse powder with good fluidity, a significant difference was noted for the extractive content of the aqueous solution, indicating that water would be the best extractor solvent.. By characterizing the SE, significant results were found for aqueous SE in the dry residue (RS) and total polyphenol content (PFT). After drying and obtaining the ESA, despite not having presented a better result for RS, the yield was statistically equal for the two ESA under test, as well as in the results of the PSA, noting that, the ESA presented results superior to those of the PSA, with 78 , 47 and 85.80%, for hydroalcoholic and aqueous, respectively. And although the loss by desiccation (PD) of the hydroalcoholic ESA did not fit in the literature, as well as the PSA, through the water activity it was possible to prove microbiological stability of these powders. For the analysis of Hausner Factor (FH) and Carr Index (IC), no efficient results were found, that is, the powders did not present good flow and flow characteristics. In morphological analysis using scanning electron microscopy (SEM), the powders were different, with the ESA powder having a smoother and more uniform surface. By spectroscopy in the infrared with Fourier transform (FTIR), it was observed that the solvents did not present great differences between themselves, as well as after drying process, all compounds remained stable, even with the addition of adjuvants. In a total polyphenol content test (PFT), again differing from SE, hydroalcoholic ESA proved to be superior in the two methods tested, and these results were maintained in PSA, indicating that there was no favoring by the presence of adjuvants. On the content of coumarin and umbeliferone, all as drying, with the exception of those performed with aqueous ESA + adjuvants, interesting results. In the cell viability test, the dry extracts proved to be non-cytotoxic at a concentration of 100 µg / ml. Thus, it can be conquered that the drying process favored important factors, such as maintaining integrity and increasing the concentration of the study's active principles.

**Keywords: spray drying; medicinal plants; chambá; coumarins; response surface.**



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### FIGURAS

<b>Figura 1 - Plantação <i>Justicia pectoralis</i> Jacq.</b> .....	21
<b>Figura 2 - Estrutura da 1) Cumarina e 2) Umbeliferona.</b> .....	22
<b>Figura 3 - Formação de partículas através da secagem por aspersão.</b> .....	27
<b>Figura 4 - Representação da morfologia dos tipos de cápsulas: microcápsula e microesfera.</b> .....	28
<b>Figura 5 - Material vegetal fresco e após secagem.</b> .....	32
<b>Figura 6 - MPV obtida após moagem em moinho de facas com peneira de 2mm.</b> .....	47
<b>Figura 7 - Comparação da análise de FTIR para SE de <i>J. pectoralis</i> Jacq.</b> .....	51
<b>Figura 8 - ESA aquoso à esquerda e ESA hidroalcoólico à direita.</b> .....	53
<b>Figura 9 - Cromatograma obtido por CLAE para os padrões de Umbeliferona (a) e Cumarina (b) e seus respectivos picos nas amostras de ESA de <i>J. pectoralis</i> Jacq. (c).</b> ...56	
<b>Figura 10 - Comparação da análise de FTIR para ESA. Resultados representados por <math>\bar{X} \pm DP</math>.</b> .....	58
<b>Figura 11 – Análise morfológica do ESA aquoso (à esquerda) e ESA hidroalcoólico (à direita) através de Microscopia por varredura eletrônica com aumento de 16700x.</b> .....	59
<b>Figura 12 - Análise de superfície de resposta para as condições de concentração de adjuvante e temperatura de secagem sobre as variáveis dependentes perda por dessecação (PD) (A) e atividade de água (Aa) (B).</b> .....	64
<b>Figura 13 - Análise de superfície de resposta para as condições de concentração de adjuvante e temperatura de secagem sobre as variáveis dependentes Fator de Hausner (FH) (A) e Índice de Carr (IC) (B).</b> .....	65
<b>Figura 14 - Análise de superfície de resposta para as condições de concentração de adjuvante e temperatura de secagem sobre a variável dependente teor de Polifenóis Totais (PFT) em g% (A) e mg EAG/g (B).</b> .....	67
<b>Figura 15 - Análise de superfície de resposta para as condições de concentração de adjuvante e temperatura de secagem sobre as variáveis dependentes teores de Umbeliferona.</b> .....	68
<b>Figura 16 - Comparação da análise de FTIR para PSA de planejamento fatorial 3<sup>2</sup> e Aerosil®.</b> .....	69

<b>Figura 17 - Gráfico de correlação das secagens frente à adição de adjuvantes CMC e Aerosil® em diferentes temperaturas para determinação de Perda por dessecação.....</b>	<b>72</b>
<b>Figura 18 - Gráfico de correlação das secagens frente à adição de adjuvantes CMC e Aerosil® em diferentes temperaturas para determinação de Atividade de água.....</b>	<b>72</b>
<b>Figura 19 - Gráfico de correlação das secagens frente à adição de adjuvantes CMC e Aerosil® em diferentes temperaturas para determinação de teor de Polifenóis totais.....</b>	<b>74</b>
<b>Figura 20 - Gráfico de correlação das secagens frente à adição de adjuvantes CMC e Aerosil® em diferentes temperaturas para determinação do teor de Cumarina.....</b>	<b>75</b>
<b>Figura 21 - Gráfico de correlação das secagens frente à adição de adjuvantes CMC e Aerosil® em diferentes temperaturas para determinação do teor de Umbeliferona.....</b>	<b>76</b>

## **GRÁFICOS**

<b>Gráfico 1 - Curva de calibração para método 1 do padrão de ácido gálico nas faixas de concentração: 1000 – 7,8125 µg/mL.....</b>	<b>35</b>
<b>Gráfico 2 - Curva de calibração para método 2 do padrão de ácido gálico nas faixas de concentração: 32 – 1 µg/mL.....</b>	<b>36</b>
<b>Gráfico 3 - Curva de calibração padrão de cumarina nas faixas de concentração: 500 – 3,90 µg/mL.....</b>	<b>42</b>
<b>Gráfico 4 - Curva de calibração padrão de umbeliferona nas faixas de concentração de 250 – 1,95 µg/mL.....</b>	<b>43</b>
<b>Gráfico 5 - Histograma de distribuição granulométrica da MPV. ....</b>	<b>49</b>
<b>Gráfico 6 - Curva da fração de retenção (F. R.) e fração de passagem (F. P.). ....</b>	<b>49</b>
<b>Gráfico 7 - Avaliação celular dos ESA em concentração de 100 µg/mL. Representador por <math>\bar{x} \pm DP</math>. ....</b>	<b>61</b>
<b>Gráfico 8 - Avaliação celular dos PSA+Aerosil® em concentração de 100 µg/mL. Representados por <math>\bar{x} \pm DP</math>. ....</b>	<b>70</b>
<b>Gráfico 9 - Avaliação celular dos PSA em secagem com adição de adjuvantes CMC e Aerosil® em diferentes temperaturas na concentração de 100 µg/mL.....</b>	<b>76</b>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Formas de uso e preparações da <i>Justicia pectoralis</i> Jacq. ....	23
Tabela 2 - Parâmetros de secagem no Leito Fluidizado. ....	37
Tabela 3 - Fatores e níveis do planejamento fatorial 2 <sup>3</sup> para analisar interferência das variáveis independentes tipo de adjuvantes à 5%, tipo de solvente e temperatura de secagem. ....	44
Tabela 4 - Fatores e níveis do planejamento fatorial 3 <sup>2</sup> para analisar interferência das variáveis independentes concentração de adjuvante e temperatura de secagem. ....	44
Tabela 5 - Caracterização da MPV. Resultados representados por $\bar{x} \pm DP$ (Média $\pm$ Desvio padrão). ....	47
Tabela 6 - Caracterização da SE aquosa e hidroalcoólica de <i>J. pectoralis</i> Jacq. Resultados representados por $\bar{x} \pm DP$ . ....	50
Tabela 7 - Análise de teor de polifenóis totais das SE aquosa e hidroalcoólica de <i>J. pectoralis</i> Jacq. por diferentes métodos. Resultados representados por $\bar{x} \pm DP$ . ....	50
Tabela 8 - Regiões de absorção em FTIR presentes nas SE aquosa e hidroalcoólica de <i>J. pectoralis</i> Jacq. ....	52
Tabela 9 - Caracterização do ESA aquoso e hidroalcoólico de <i>J. pectoralis</i> Jacq. Resultados representados por $\bar{x} \pm DP$ . ....	53
Tabela 10 - Análise de teor de polifenóis dos ESA aquoso e hidroalcoólico de <i>J. pectoralis</i> Jacq. por diferentes métodos. Resultados representados por $\bar{x} \pm DP$ . ....	55
Tabela 11 - Resultados de análises de teor de cumarina e umbeliferona para ESA de <i>J. pectoralis</i> Jacq. pelo método de CLAE. Resultados representados por $\bar{x} \pm DP$ . ....	57
Tabela 12 - Regiões de absorção em FTIR presentes nos ESA aquoso e hidroalcoólico de <i>J. pectoralis</i> Jacq. ....	58
Tabela 13 - Análise antioxidante e enzimática dos ESA. Resultados representador por $\bar{x} \pm DP$ . ....	60
Tabela 14 - Desenho experimental de composição central para secagem com Aerosil® em diferentes concentrações e temperaturas. ....	62
Tabela 15 - Caracterização dos PSA de planejamento fatorial 3 <sup>2</sup> após secagem com Aerosil® em concentrações e temperaturas alternadas. Resultados representados por $\bar{x} \pm DP$ . ....	62

<b>Tabela 16 - Análises de efeitos das variáveis independentes concentração de adjuvante e temperatura sobre variáveis dependentes Perda por dessecação e Atividade de água....</b>	<b>63</b>
<b>Tabela 17 - Análises dos efeitos das variáveis independentes concentração de adjuvante e temperatura sobre variáveis dependentes Fator de Hausner, Índice de Carr e Rendimento. ....</b>	<b>64</b>
<b>Tabela 18 - Análise de teor de polifenóis dos PSA de planejamento fatorial 3<sup>2</sup> da J. pectoralis Jaqc. Resultados representados por <math>\bar{x} \pm DP</math>. ....</b>	<b>66</b>
<b>Tabela 19 - Análises de efeitos das variáveis independentes concentração de adjuvante e temperatura sobre variável dependente teor de polifenóis totais. ....</b>	<b>66</b>
<b>Tabela 20 - Análise de teor de Cumarina e Umbeliferona dos PSA de planejamento fatorial 3<sup>2</sup>. Resultados representador por <math>\bar{x} \pm DP</math>. ....</b>	<b>67</b>
<b>Tabela 21 - Análises de efeitos das variáveis independentes concentração de adjuvante e temperatura sobre variáveis dependentes teores de Cumarina e Umbeliferona. ....</b>	<b>68</b>
<b>Tabela 22 - Regiões de absorção em FTIR presentes nos PSA de planejamento fatorial 3<sup>2</sup> de J. pectoralis Jaqc. ....</b>	<b>69</b>
<b>Tabela 23 - Desenho experimental 2<sup>3</sup> para condições de secagem com CMC e Aerosil® em solvente aquoso e hidroalcoólico. ....</b>	<b>71</b>
<b>Tabela 24 - Caracterização dos PSA em planejamento fatorial 2<sup>3</sup> com adjuvantes de secagem CMC e Aerosil® em diferentes temperaturas. Resultados representador por <math>\bar{x} \pm DP</math>. ....</b>	<b>71</b>
<b>Tabela 25 - Análise de teor de polifenóis dos PSA de J. pectoralis Jaqc. por diferentes métodos. Resultados representados por <math>\bar{x} \pm DP</math> (CV%). ....</b>	<b>73</b>
<b>Tabela 26 - Análise de teor de Cumarina e Umbeliferona após secagem por aspersão com diferentes temperaturas e adição de adjuvantes. Resultados representador por <math>\bar{x}</math> (CV%). ....</b>	<b>74</b>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
1.1.	Justificativa	16
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>17</b>
2.1.	Fitoterapia e plantas medicinais	17
2.2.	Farmácia viva	19
2.3.	<i>Justicia pectoralis</i> Jacq	20
2.3.1.	Composição fitoquímica	21
2.3.2.	Aplicações e atividade biológica	23
2.4.	Secagem por aspersão	25
2.4.1.	Encapsulação e Agentes de secagem	27
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>30</b>
3.1.	Objetivo geral	30
3.2.	Objetivos específicos	30
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>31</b>
4.1.	Equipamentos	31
4.2.	Obtenção e tratamento do material vegetal (MV) e matéria-prima vegetal (MPV)	31
4.3.	Caracterização da MPV	32
4.3.1.	Perda por dessecação	32
4.3.2.	Determinação granulométrica através de tamisação	32
4.3.3.	Determinação de teor de extrativos	33
4.3.4.	Determinação de cinzas totais	33
4.4.	Obtenção e caracterização da solução extrativa (SE)	34
4.4.1.	Determinação do pH	34
4.4.2.	Determinação de densidade relativa	34
4.4.3.	Determinação do resíduo seco (RS)	34
4.4.4.	Determinação de teor de polifenóis totais (PFT)	35

4.4.4.1. Método 1 (BONOLI et al. 2004, com modificações) .....	35
4.4.4.2. Método 2 (BRASIL, 2019a, com modificações) .....	36
4.4.5. Espectroscopia no infravermelho com transformada de <i>Fourier</i> (FTIR).....	37
<b>4.5. Obtenção e caracterização do Extrato Seco Por Aspersão (ESA).....</b>	<b>37</b>
4.5.1. Rendimento operacional .....	37
4.5.2. Avaliação das características macroscópicas .....	37
4.5.3. Perda por dessecação .....	38
4.5.4. Atividade de água .....	38
4.5.5. Determinação das densidades bruta e de compactação, Fator de <i>Hausner</i> , Índice de <i>Carr</i> e Índice de Densificação .....	38
4.5.6. Determinação de teor de PFT .....	38
4.5.6.1. Método 1 (BONOLI et al. 2004, com modificações) .....	38
4.5.6.2. Método 2 (BRASIL, 2019a, com modificações).....	39
4.5.7. Testes antioxidantes.....	39
4.5.7.1. DPPH.....	39
4.5.7.2. ABTS .....	39
4.5.8. Testes enzimáticos .....	40
4.5.8.1. Inibição <i>in vitro</i> da $\alpha$ -amilase.....	40
4.5.8.2. Inibição <i>in vitro</i> da $\alpha$ -glicosidase .....	40
4.5.9. Microscopia de varredura eletrônica (MEV).....	41
4.5.10. Espectroscopia FTIR .....	41
4.5.11. Quantificação de marcador químico através de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).....	41
4.5.12. Viabilidade celular.....	43
<b>4.6. Obtenção e caracterização do Produto Seco por aspersão (PSA) .....</b>	<b>44</b>
4.6.1. Delineamento experimental.....	44
4.6.2. Rendimento operacional .....	44
4.6.2. Avaliação das características macroscópicas .....	45
4.6.3. Perda por dessecação .....	45
4.6.4. Atividade de água .....	45

4.6.5.	Determinação das densidades bruta e de compactação, Fator de <i>Hausner</i> , Índice de <i>Carr</i> e Índice de Densificação .....	45
4.6.6.	Determinação de teor de PFT .....	45
4.6.7.	Espectroscopia FTIR .....	45
4.6.8.	Quantificação de marcador químico através de CLAE .....	45
4.6.9.	Viabilidade Celular .....	46
<b>4.7.</b>	<b>Análise de dados .....</b>	<b>46</b>
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>47</b>
<b>5.1.</b>	<b>Tratamento do MV e obtenção da MPV .....</b>	<b>47</b>
<b>5.2.</b>	<b>Caracterização da MPV .....</b>	<b>47</b>
<b>5.3</b>	<b>Caracterização da SE .....</b>	<b>50</b>
<b>5.4</b>	<b>Caracterização das secagens por aspersão .....</b>	<b>52</b>
5.4.1.	Caracterização do ESA .....	52
5.4.2.	Caracterização do PSA .....	61
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>77</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>79</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>94</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A espécie *Justicia pectoralis* pertence à família Acanthaceae, a qual compreende cerca de 250 gêneros com 2.500 espécies (WASSHAUSEN & WOOD, 2004), podendo ocorrer espontaneamente ou ser cultivada, em geral por estaquia, no México, Venezuela, Trinidad, Cuba, Jamaica, Oeste do Equador, Norte e Nordeste do Brasil (OLIVEIRA & ANDRADE, 2000).

Nomeada popularmente como chambá, chachambá, anador, trevo-árvore ou trevo-cumaru no nordeste brasileiro (NUNES et al., 2018) essa espécie está na lista de plantas potencialmente úteis para fins de fitoterapia, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sendo indicada como um expectorante através do uso interno pelo preparo de infusão com 5g de partes aéreas secas para 150 mL de água (BRASIL, 2011).

As partes aéreas da "chambá" são utilizadas na forma de preparações artesanais ou como formulação farmacêutica (xarope) indicadas para o tratamento de doenças respiratórias, como tosse, bronquite e asma (MATOS, 2000; OLIVEIRA & ANDRADE, 2000). Um estudo preliminar revelou propriedades antiasmáticas potenciais de um extrato aquoso obtido de *J. pectoralis* por sua capacidade de inibir a contração induzida pela histamina na traqueia de porquinhos-da-índia (CAMERON et al., 2015).

No nordeste brasileiro, em particular no estado do Ceará, pesquisadores têm se engajado no estudo sistemático de espécies pertencentes ao projeto 'Farmácias Vivas' (MATOS, 2000), incluindo *Justicia pectoralis*, que também é encontrada no Registro Nacional de Plantas Medicinais de Interesse do Sistema Nacional de Saúde (RENISUS) (BRASIL, 2009a).

Segundo Fonseca (2009) os metabólitos majoritários dessa espécie pertencem à classe das cumarinas. Estudos fitoquímicos realizados em *Justicia pectoralis* revelaram a presença de várias substâncias incluindo cumarina (1,2-benzopirona) e umbeliferona (7-hidroxycumarina), glicosilflavonas orto-metoxiladas e justicidina B (LEAL et al., 2000; JOSEPH et al., 1988).

Estudos feitos com extrato seco padronizados de *Justicia pectoralis* evidenciaram que em tratamento, foi capaz de prevenir a formação de úlceras gástricas induzidas pelo etanol (FONSECA & LEAL, 2012), além de apresentar atividade antioxidante *in vitro* do extrato seco (0,0138-2,97 mg/mL) na peroxidação lipídica em homogenatos de cérebro de ratos (TRUEBA et al., 2001), e em um modelo de diabetes induzido por estreptozotocina (nitrosoamida que destrói as células  $\beta$  do pâncreas), os ratos normalizaram seus parâmetros de peroxidação lipídica após a administração de umbeliferona (30 mg/kg, peso corporal), sugerindo um possível efeito nas células  $\beta$  do pâncreas (RAMESH & PUGALENDI, 2006).



Dentre as formas de estudos de avaliação de compostos naturais, os métodos *in vitro* apresentam uma série de vantagens, como permitir o uso de células de origem humana, além de ter baixo custo, são reprodutíveis, oferece maior número de variáveis experimentais, possibilita a interpretação e elucidação de mecanismos celulares e moleculares (HELGASON e MILLER, 2005). No processo de descoberta de novos fármacos, a cultura de células fornece uma importante ferramenta para o estudo da citotoxicidade definindo o potencial de morte celular e as alterações morfológicas causadas pela substância em teste (PERES & CURI, 2005; MELO et al., 2001).

### **1.1. Justificativa**

A espécie *Justicia pectoralis* Jacq. é bastante utilizada na medicina popular da região Amazônica, com comprovação científica de algumas ações biológica, como atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, antinociceptivas e relaxantes musculares (TRUEBA et al., 2001; LINO et al., 1997; LEAL et al., 2000).

Os extratos secos vegetais têm sido alvo de grande interesse pelas indústrias farmacêuticas, principalmente, para a produção de formas farmacêuticas sólidas, pois estas apresentam exatidão de dosagem e facilidade de manuseio, transporte e armazenagem, além de demonstrarem, em geral, maior estabilidade química, física e microbiológica (PACHÚ, 2007).

A atual forma farmacêutica a base de chambá usada é o xarope, preparada a partir do seu extrato hidroalcoólico, o que a torna susceptível a apresentar oscilações em sua qualidade, pois sabe-se que esta forma farmacêutica está mais propensa a variações de seus marcadores, e na densidade, pH, resíduos sólidos (FONSECA, 2009).

Dessa forma, nota-se a importância do uso da tecnologia farmacêutica na produção e controle de qualidade para obtenção de uma forma farmacêutica com exatidão de dosagem, facilidade de manuseio e estabilidade química e física, características estas, que podem ser alcançadas com estudos tecnológicos para a transformação da droga vegetal em uma forma farmacêutica que possa ser utilizada com segurança e eficácia.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Fitoterapia e plantas medicinais

A medicina tradicional, principalmente a que se baseia no uso de plantas medicinais, possui uma posição respeitada em todas as partes do mundo e tem uma grande importância econômica, especialmente nos países em desenvolvimento onde o serviço saúde moderno é limitado e por vezes acaba representando o único tratamento acessível (AGRA et al., 2007).

A planta medicinal é todo vegetal que contém, em uma ou várias partes, substâncias que podem ser empregadas para fins terapêuticos (BRASIL, 2014). Já os fitoterápicos são medicamentos obtidos empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais e é caracterizado pelo conhecimento de sua eficácia e dos riscos do seu uso assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade (BRASIL, 2004a).

As plantas medicinais são importantes fontes de substâncias bioativas com valor terapêutico e nutricional. As preparações fitofarmacêuticas são interessantes nos países em desenvolvimento devido ao seu fácil acesso, principalmente para pessoas pertencentes a grupos de baixa renda. Contudo, os fitoterápicos precisam ser avaliados para garantir sua qualidade, segurança e eficácia durante seu uso (CORTÉS-ROJAS & OLIVEIRA, 2012).

A qualidade de um fitoterápico é dada por um conjunto de fatores que incluem desde a matéria-prima, controles do processamento e da forma farmacêutica (CARDOSO et al., 2017).

A indústria de plantas medicinais e de fitoterápicos constituem uma importante fonte de inovação em saúde e pode fortalecer a produção e a inovação locais com base na exploração da rica biodiversidade brasileira. O que possibilita o aumento de opções terapêuticas ofertadas aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) a fim de melhorar atenção à saúde e de inclusão social (HASENCLEVER et al., 2017), representando um importante componente econômico e de saúde da biodiversidade, além da conservação e de uso sustentável (RHAMAN et al., 2004).

Como as plantas contêm vários constituintes químicos, a fabricação de fitoterápicos envolve o processamento uniforme de materiais de origem vegetal para que o produto final contenha um marcador de referência na concentração desejada do constituinte ativo. Tendo como o mais importante para o tratamento a administração do ativo doses terapêuticas apropriadas (FALZON & BALABANOVA, 2017).

Os fitoterápicos, que contêm como ingredientes ativos partes de plantas ou outros materiais vegetais ou combinações destes, foram e continuam a ser utilizados em todos os países do mundo como medicamentos tradicionais. Em grande parte dos países em desenvolvimento

cerca de 70% a 95% da população dependem desses remédios tradicionais para a atenção primária (WHO, 2011).

A fitoterapia pode e deve ser considerada como um campo de interação de saberes e práticas que valoriza: os recursos culturais, práticas e saberes locais, a preservação das riquezas naturais e da biodiversidade, a interação dos usuários com a natureza e com os profissionais da equipe de saúde, além de enriquecer as possibilidades terapêuticas autônomas e heterônomas. Assim, foram criados movimentos populares, diretrizes de várias conferências nacionais de saúde e políticas nacionais (ANTONIO et al., 2013; BRUNING et al., 2012).

No Brasil, a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) possibilitou a aprovação de regulamentos que incluem a participação da sociedade civil na construção de políticas de saúde, com ações para atenção e cuidado da saúde das famílias. Isso foi fundamental para a elaboração de políticas específicas para atender à incorporação da fitoterapia no SUS como a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) (BRASIL, 2006a) e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) (BRASIL, 2006b).

O Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos veio para estabelecer ações pelos diversos parceiros, em torno de objetivos comuns voltados à garantia do acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil, através da promoção do uso sustentável da biodiversidade e do desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria (BRASIL, 2008; BRASIL, 2009b).

As Práticas Integrativas e Complementares têm por objetivo a prevenção, promoção e recuperação da saúde na atenção básica, garantindo qualidade, eficácia, eficiência e segurança no uso, além de estimular alternativas inovadoras e socialmente contributivas ao desenvolvimento sustentável de comunidades. Uma das suas diretrizes é a disponibilização de plantas medicinais e/ou fitoterápicos nas unidades de Saúde utilizando um ou mais dos seguintes produtos: *in natura*, seca (droga vegetal), fitoterápico manipulado e/ou fitoterápico industrializado (BRASIL, 2015).

A criação das políticas nacionais para a fitoterapia abriu perspectivas de desenvolvimento de estudos com as plantas medicinais, o que deu ao Brasil um papel de destaque no cenário mundial na produção de medicamentos fitoterápicos (CARVALHO et al., 2008).

Vários produtos naturais e compostos medicinais à base de plantas demonstraram excelente eficácia terapêutica contra infecções humanas e distúrbios metabólicos (NEWMAN & CRAGG, 2012).

A segurança do paciente tem sido um assunto recorrente na pauta de discussões internacionais, em virtude da grande necessidade da elaboração de processos mais seguros para uma redução significativa de danos evitáveis à saúde das pessoas. A segurança do paciente é considerada essencial na formação dos profissionais de saúde, a fim de alcançar um sistema de saúde confiável para minimizar a incidência e os impactos dos danos e maximizar a recuperação com qualidade (BRASIL, 2013a; PEREIRA et al., 2015).

O uso de plantas medicinais ganhou importância na área da saúde, pois as drogas sintéticas causam indesejados e às vezes imprevisíveis efeitos colaterais que certamente podem ser mais perigosos do que as doenças que eles alegam tratar. Embora alguns medicamentos à base de plantas também tenham alguns efeitos adversos sérios (como a vincristina), moléculas naturais são geralmente menos tóxicas e produzem menos efeitos colaterais do que fármacos sintéticos. Sendo assim consideradas mais seguras, de melhor tolerância para paciente, menos caras e, portanto, globalmente competitivos (SEN et al., 2011).

A grande maioria da população tem fácil acesso às ervas e plantas medicinais, sendo de fundamental importância que se faça a comprovação de quais são realmente eficazes no tratamento das doenças para as quais estão indicadas e, principalmente, a verificação de que as mesmas não apresentam toxicidade significativa que possa inviabilizar o seu uso terapêutico (LINHARES, 2012).

Dados extraídos do banco IMS Health/PPP mostram que o mercado de fitoterápicos brasileiro é economicamente relevante e apresenta potencial de crescimento. Em 2014, foram vendidas cerca de 56 milhões de unidades, faturando um total de R\$ 1,1 bilhão de reais. Estes números representam 1,9% em unidades e 2,8% em faturamento da participação dos fitoterápicos no mercado total de medicamentos (BRASIL, 2016).

## **2.2. Farmácia viva**

As Farmácias Vivas foram concebidas há quase 30 anos como um projeto da Universidade Federal do Ceará, que tinha como finalidade promover a assistência social farmacêutica nas comunidades para cuidados primários em saúde, baseado nas recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) (SANTOS & FONSECA, 2012).

O bom funcionamento do programa necessita da colaboração de três profissionais, pois suas atividades são complementares: o médico, responsável pelo diagnóstico e orientação do tratamento; o farmacêutico, pela identificação das plantas e orientação desde a sua coleta até a

preparação e controle de qualidade dos remédios fitoterápicos; e o agrônomo, pelas orientações de boas práticas de cultivo e preparo das mudas (MATOS, 2002).

O Ministério da Saúde instituiu para os municípios a “Farmácia Viva” no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), considerando a Política e o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF), através da Portaria GM/MS nº 886, de 20 de abril de 2010, que respeita as características socioambientais e serviu como base para oferta de fitoterápicos e de plantas medicinais, que atendam à demanda e às necessidades locais e que podem ser utilizadas diretamente na atenção básica de saúde (BRASIL, 2006a; BRASIL, 2008; BRASIL, 2004b; BRASIL, 2010).

Como consequência, a Farmácia Viva possibilita a seleção das plantas já usadas pela população, estimulando o diálogo entre os saberes populares e científicos (ARAÚJO, 2002).

Juntamente com a RDC nº 18/2013 determina-se os requisitos mínimos exigidos para o exercício das atividades de preparação de plantas medicinais e fitoterápicos em farmácias vivas, visando à garantia de sua qualidade, segurança, efetividade e promoção do seu uso seguro e racional (BRASIL, 2013b).

Um dos desafios para os avanços e implementação dos serviços de Fitoterapia e Farmácias Vivas no SUS é o estabelecimento de métodos e parâmetros a serem aplicados no controle de qualidade da matéria-prima vegetal, produtos derivados e a melhoria das formulações farmacêuticas (CARDOSO et al., 2017).

### 2.3. *Justicia pectoralis* Jacq.

Acanthaceae é uma grande e diversa família Pantropical que compreende cerca de 3250 espécies distribuídas em 240 gêneros, e destes, aproximadamente 2.000 espécies dos 85 gêneros ocorrem na América (WASSHASEN & WOOD, 2004). No Brasil a família é representada por 453 espécies, destas 253 endêmicas, em 41 gêneros (PROFICE et al., 2015).

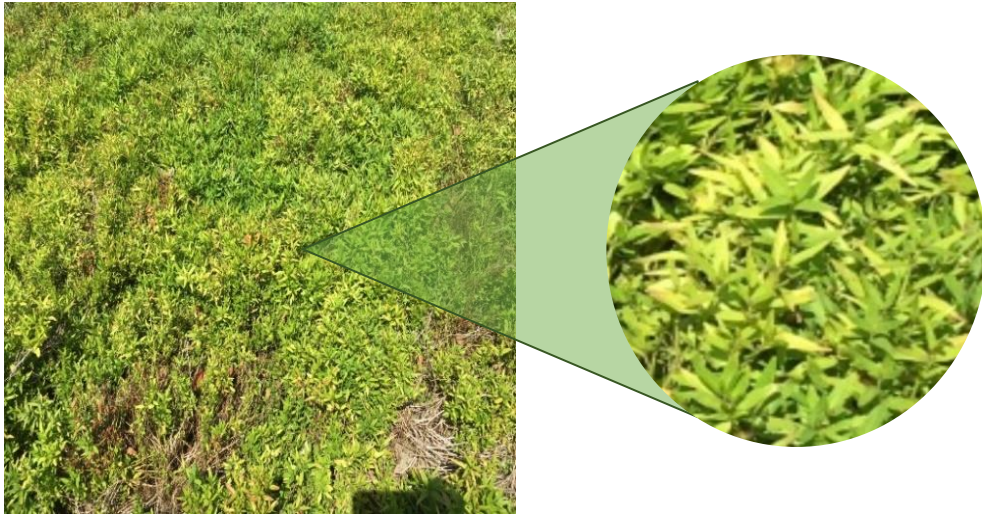
A *Justicia* L., maior gênero da família Acanthaceae, possui mais de 600 espécies de ocorrência em regiões tropicais e subtropicais (GRAHAM, 1988) e, de acordo com PROFICE et al., (2015), no Brasil ocorrem 128 espécies, sendo 72 endêmicas.

A espécie *Justicia pectoralis* Jacq. tem ocorrência confirmadas no Norte (Acre, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima), Nordeste (Ceará, Maranhão), Centro-Oeste (Goiás, Mato Grosso). (PROFICE et al., 2015).

Suas folhas têm coloração verde-clara (**Figura 1**) e consistência membranácea, com lâmina foliar lanceolada medindo 2 a 6 cm de comprimento e 0,4 a 1,0 cm de largura, pecíolo

de 0,2 a 0,5 mm de comprimento, com ápice atenuado, base aguda e margem inteira, com tricomas em ambas as faces. (BRASIL, 2019b).

**Figura 1 - Plantação *Justicia pectoralis* Jacq.**



Fonte: Arquivo pessoal.

### 2.3.1. Composição fitoquímica

Há um aumento do interesse global para identificar compostos antioxidantes de fontes vegetais que sejam farmacologicamente potentes e tenham efeitos secundários baixos ou nulos para utilização em medicina protetora e na indústria alimentar (SEN, 2010).

O emprego medicamentoso desta planta deve ser feito com o cuidado, pois o uso de suas folhas secas, quando mal conservadas, podem ter efeito altamente hemorrágica causada pela modificação química de cumarina em dicumarol (bishidroxiarfarina) provocada por fungos (LORENZI & MATOS, 2008).

A composição do extrato de folhas de *J. pectoralis* apresenta cumarina, fenóis, flavonóides, esteróides, triterpenóides, alcalóides, taninos e saponinas e estas substâncias podem contribuir para as atividades biológicas já observadas (LEAL et al., 2000; OLIVEIRA & ANDRADE, 2000; LIZCANO et al., 2010).

A estrutura química dos compostos fenólicos é formada por pelo menos um anel aromático com um ou mais grupos hidroxila, sendo encontrados na natureza associados a mono- ou polissacarídeos (glicósidos) ou derivados funcionais, tais como ésteres ou ésteres metílicos. Esse grupo abrange uma ampla variedade de substâncias químicas, cerca de 8.000, que são classificados conforme o número de carbonos existente em sua molécula, tais como: fenóis

simples, ácidos benzoicos, ácido fenilacético, ácido cinâmico, cumarina, ligninas e flavonoides, entre outros (GARCIA-SALAS et al., 2010).

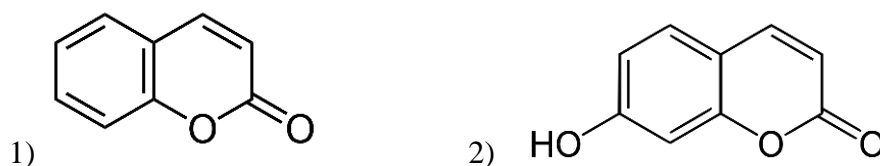
As substâncias fenólicas produzidas pelas plantas se enquadram em várias categorias, como fenóis simples (com um único anel aromático), ácidos fenólicos (derivados de ácido benzóico e cinâmico), cumarinas, flavonóides, estilbenos, taninos condensados e hidrolisáveis, lignanas e lignina (NACZK & SHAHIDI, 2004).

Substâncias como ácido elágico já foram quantificados através de análise cromatográfica, mostrando ter o mesmo perfil de conteúdo de cumarina em extratos aquosos e orgânicos das folhas de *J. pectoralis*, sendo maior em extrato aquoso (NUNES et al., 2018). Outros metabólitos, como saponinas e ácido 3-(2-hidroxifenil) propiônico também foram relatados e quantificados em extratos de folhas desta espécie (DE VRIES et al., 1988; FONSECA et al., 2010).

Na legislação vigente, RDC nº 26/2014, que dispõe sobre o Registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos (modificada pela RDC nº 66/14), é importante que haja a presença de um marcador para fins de referência no controle da qualidade da matéria-prima vegetal e do fitoterápico e para correlação com a eficácia clínica relatada em literatura (BRASIL, 2014).

A cumarina (1,2-benzopirona) e a umbeliferona (7-hidroxicumarina) (**Figura 2**) são os principais metabólitos secundários da *J. pectoralis*, por isso têm sido utilizados como marcadores analíticos para o controle de qualidade da droga vegetal, extrato e fitomedicina de *J. pectoralis* (LEAL et al., 2017; KOSTOVA, 2005; CHANFRAU et al., 2008).

**Figura 2 - Estrutura da 1) Cumarina e 2) Umbeliferona.**



Os derivados de cumarina sintética e compostos naturais apresentaram atividade anti-inflamatória muito promissora (BANSAL et al., 2013). A substância natural cumarina é o membro mais simples desta classe de heterocíclicos e seu nome coincide com o nome desta família de compostos; a umbeliferona é o derivado hidroxilado na posição 7 (CUNHA et al., 2015).

### 2.3.2. Aplicações e atividade biológica

O chambá também pode ser conhecido popularmente como "anador", nome este aplicado por causa de sua potente atividade anti-inflamatória que, diminuindo a inflamação faz passar a dor, sendo então comparado a um produto farmacêutico analgésico e antipirético a base de dipirona. Na literatura a etnofarmacologia da *Justicia pectoralis* é reportada como medicação contra reumatismo, cefaleia, febre, cólicas abdominais, inflamações pulmonares, tosse e também como expectorante, sudorífica e afrodisíaca. (LORENZI & MATOS, 2008).

É uma planta medicinal com uma longa história de uso tradicional na América Central, onde é comumente chamada de "tilo ou mato de carpinteiro". Na Costa Rica, extratos etanólicos secos das partes aéreas de *J. pectoralis* são comumente vendidos como um remédio para dormir, sem receita médica, sob o nome de Estilo®. Já nos mercados, o material vegetal seco é amplamente anunciado como um tratamento para a menopausa e outras doenças menstruais (LOCKLEAR et al., 2007).

Todas as partes de *J. pectoralis* são usadas como droga, podendo ser frescos ou secos. São diversas as formas de uso, como xarope ou externamente as folhas esmagadas são usadas como cataplasma e a forma mais comum o chá (infusão ou decocção), alguns exemplos estão representados abaixo na **Tabela 1**.

**Tabela 1 - Formas de uso e preparações da *Justicia pectoralis* Jacq.**

Parte	Uso	Preparação	Referência
<i>Partes aéreas</i>	Ansiolítico	Extrato aquoso por maceração	Venâncio et al., 2011.
	Efeitos estrogênicos, progestagênicos e anti-inflamatórios, para uso na menopausa e cólicas menstruais	Extrato metanólico por maceração	Locklear et al., 2010
	Expectorante, erupções alérgicas, hipotensor, sonífero, calmante e sedativo	Decocção	Cano & Volpato, 2004; Moreno et al., 1994
	Relaxante do musculo liso	Extrato etanólico por decocção	Macrae & Towers, 1984



<i>Folhas</i>	Anti-histamínico e anti-inflamatório	Extrato aquoso por decocção	Cameron et al., 2015.
	Asma, tosse, bronquite e expectorante	Xarope	Agra et al., 2007
	Menstruação, diurético, frio e tosse	Extrato aquoso por infusão	Tene et al., 2007
	Broncodilatador, anti-inflamatório e antinociceptivo	Extrato hidroalcoólico	Leal et al., 2000
<i>Folhas e caule</i>	Diabetes, relaxante do músculo liso em doenças respiratórias, doenças da próstata, antibacterianas e sedativas	Extrato aquoso por infusão	Lizcano et al., 2010
<i>Folha, flor e caule</i>	Sedativo	Extrato etanólico por percolação	Parra et al., 2001
<i>Planta inteira</i>	Epilepsia	Extrato etanólico por maceração	Awad et al., 2009

Os principais constituintes químicos de *J. pectoralis*, a cumarina (1,2-benzopirona) e umbeliferona (7-hidroxicumarina) (MACRAE & TOWERS, 1984; OLIVEIRA et al. 2000; FONSECA et al., 2010), encontradas isoladas das partes aéreas de *J. pectoralis* mostraram atividade anti-inflamatória em ratos (2,5 a 5 mg/kg, via oral) (LINO et al., 1997).

A umbeliferona (30, 60 e 90 mg/kg, via oral) atenua a inflamação das vias aéreas em um modelo murino de asma (VASCONCELOS et al., 2009). Também tem um efeito anti-hiperglicémico em ratos diabéticos com estreptozotocina (30 mg/kg de peso corporal) comparável à glibenclamida (RAMESH & PUGALENDI, 2006).

O extrato hidroalcoólico padronizado de *J. Pectoralis*, administrado através de gavagem em ratos sensibilizados com solução salina ou ovoalbumina, demonstrou efeitos inibitórios no músculo liso traqueal de ratos em um modelo de alérgeno com características da asma clínica, como hiper-reatividade brônquica. Essa diminuição da capacidade de resposta exacerbada da traqueia de rato causada pelo teste com o antígeno sensibilizante, reforçou a noção de que o extrato de *J. pectoralis* possui atividades antiasmáticas (MOURA et al., 2017).

Em estudo recente com extrato seco de *J. pectoralis*, os constituintes químicos presentes, 1,2-benzopirona e umbeliferona com teor de 0,327% e 1,468% respectivamente, não

induziu toxicidade materna em ratos Wistar e não alterou os parâmetros bioquímicos e de desempenho reprodutivo nas doses de 300, 600 ou 1200 mg/kg durante a gestação de ratos. Além disso, não apresentou sinais de embriotoxicidade e teratogenicidade (CARVALHO et al., 2020).

Em geral, as preparações de *J. Pectoralis* podem ser consideradas de segurança média para evidência clínica de alívio sintomático de doenças respiratórias, exercendo um efeito anti-inflamatório no trato respiratório. Sendo até considerada por autores como um dos fitoterápicos promissores para ajudar a reduzir o desconforto nos estágios iniciais de gripe leve em adultos saudáveis no contexto de COVID-19, devido às suas margens de segurança razoáveis e evidências emergentes de eficácia, necessitando que a comunidade científica priorize o trabalho com essa erva para sua integração total ao uso clínico (SILVEIRA et al., 2020).

#### **2.4. Secagem por aspersão**

Para efetiva utilização de plantas medicinais, torna-se necessário o processamento da planta, no todo ou em partes, visando a sua adequação à via e forma de administração, obtendo-se formas farmacêuticas de acordo com a possibilidade tecnológica e necessidade de uso (SANTOS & FONSECA, 2012).

A partir de uma solução extrativa vegetal pode se obter o extrato seco, por meio de uma técnica de secagem apropriada como a secagem em leito fluidizado, secagem por aspersão em *Spray Dryer* ou secagem por liofilização (PAULA & PETROVICK, 1997).

Extratos vegetais secos por aspersão têm sido utilizados como produtos finais e intermediários na obtenção de diferentes formas farmacêuticas (VASCONCELOS et al., 2005).

A padronização de extratos secos de plantas medicinais é um assunto importante e uma estratégia promissora para as indústrias de processamento de ervas, a fim de garantir um nível consistente e adequado de substâncias bioativas, garantindo a segurança, eficácia e qualidade do produto, além de melhorar a estabilidade, manuseio, transporte e armazenamento desse produto (OLIVEIRA et al., 2006; BOTT et al., 2010).

Um produto em pó é desejável para melhor de consumo, vida útil mais longa e facilidade de manuseio. A secagem por aspersão é um método comum de produção de pó, mas requer temperatura muito alta, o que pode afetar adversamente a qualidade do produto (PANG et al., 2014).

As preparações sólidas são quimicamente mais estáveis que as líquidas. Pós e grânulos também são convenientes para administrar altas doses de fármacos (SUMMERS, 2005).

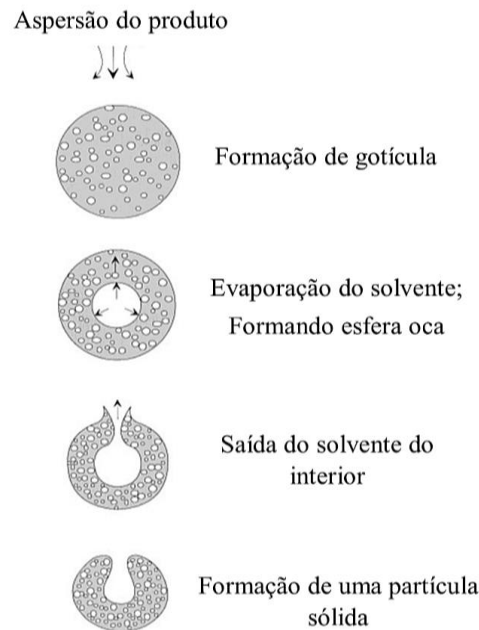
A fluidez depende de vários fatores como morfologia, tamanho e distribuição das partículas, densidade, área e forças de superfície, umidade, presença de ativadores de fluxo, processo produtivo) e composição química (LAVOIE et al., 2002; STANIFORTH, 2005).

Dentre as vantagens de se produzir uma matéria-prima vegetal na forma de pó, pode-se citar a maior estabilidade química, físico-química e microbiológica, facilidade de padronização, maior concentração de compostos ativos e elevada capacidade de transformação em diferentes tipos de formas farmacêuticas sólidas (OLIVEIRA & PETROVICK, 2010). A secagem por pulverização pode ser aplicada tanto a fármacos resistentes ao calor como a fármacos sensíveis ao calor, tanto a fármacos solúveis como insolúveis em água, ou a polímeros hidrofílicos e hidrofóbicos (RÉ, 2006).

A secagem por atomização é um processo contínuo, que se caracteriza pela transformação de um líquido em um produto seco em tempo de secagem relativamente curto. Esse líquido é atomizado, utilizando-se um sistema centrífugo ou de alta pressão, pelo qual as gotículas atomizadas entram em contato com um fluxo de ar quente. Assim, ocorre uma rápida evaporação, permitindo manter baixa a temperatura do produto, possibilitando a secagem de produtos sensíveis ao calor sem afetar excessivamente sua qualidade (FERRARI et al., 2012).

Durante o processo de secagem por aspersão forma-se um vacúolo dentro da partícula assim que uma casca se desenvolve na superfície, e infla quando a temperatura da partícula excede o ponto de ebulição ambiente local e a pressão de vapor dentro se eleva acima da pressão ambiente (**Figura 3**). Assim, em temperatura de secagem alta, a umidade é evaporada rapidamente e a casca se torna seca e dura, de modo que a partícula oca não possa desinflar quando o vapor se condensa dentro do vacúolo conforme a partícula se move para as regiões mais frias do secador. Porém, sob temperatura de secagem mais baixa, a casca permanece úmida e flexível por mais tempo, fazendo com que a partícula oca possa esvaziar e murchar à medida que esfria (NIJDAM & LANGRISH, 2006).

**Figura 3 - Formação de partículas através da secagem por aspersão.**



Fonte: Adaptada de CAO et al., 2000.

As diferenças morfológicas entre os pós obtidos em diferentes temperaturas também podem surgir das características físicas da crosta, que pode ser flexível e colapsada (quando são utilizadas temperaturas baixas e intermediárias) ou rígida e porosa (quando são utilizadas altas temperaturas) (ALLAMILLA-BELTRÁN et al., 2005).

Dependendo da elasticidade e da permeabilidade da crosta, serão produzidos distintos materiais secos como esferas intactas, com superfície imperfeita ou fragmentada, sólidas ou ocas (RANKELL et al., 2001).

A obtenção de condições ótimas de processamento é uma tarefa desafiadora devido à complexa mistura de substâncias presentes em um extrato vegetal (CORTÉS-ROJAS & OLIVEIRA, 2012).

#### 2.4.1. Encapsulação e Agentes de secagem

A encapsulação é um processo em que ocorre a inclusão de pequenas partículas em um material de revestimento, formando uma barreira física entre o meio externo e os materiais sensíveis do núcleo, para proteção desses compostos (DO CARMO et al., 2015). As substâncias a serem encapsuladas, podem apresentar-se no estado líquido, sólido ou também ser um gás (FAVARO-TRINDADE et al., 2008).

Segundo Nunes et al. (2015) diferentes métodos podem ser empregados na encapsulação:

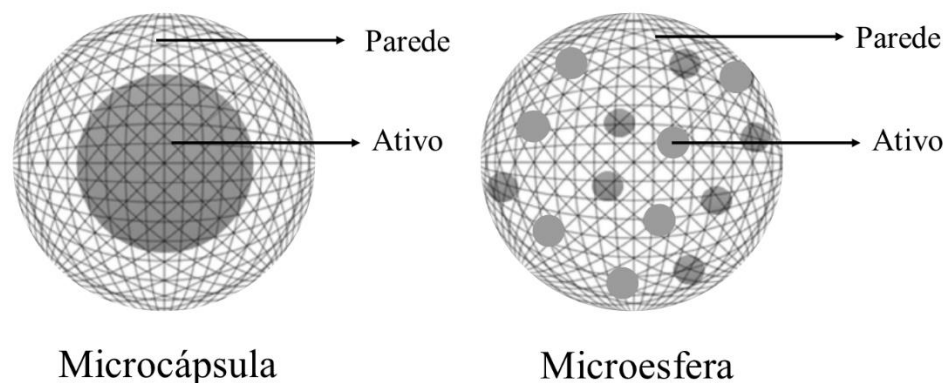
- Métodos físicos: secagem por aspersão, extrusão, leiteo fluidizado e liofilização;
- Químicos: polimerização interfacial e inclusão molecular por complexação;
- Físico-químicos: coacervação, lipossomas, lipoesferas e evaporação do solvente.

A diferença entre esses métodos está no envolvimento ou aprisionamento do material a encapsular pelo agente encapsulante, que interferem no tamanho, na forma e na estrutura das cápsulas (ESTEVINHO et al., 2013). O uso da aspersão para microencapsulação é uma das técnicas mais utilizadas devido ao seu baixo custo e facilidade de aplicação (PEREIRA et al., 2018).

As cápsulas podem ser classificadas de acordo com seu tamanho em macrocápsulas (>5.000  $\mu\text{m}$ ), microcápsulas (0,2-5.000  $\mu\text{m}$ ) e nanocápsulas (<0,2  $\mu\text{m}$ ) (SILVA et al., 2014). Sendo o tamanho para partículas de secagens por *spray* de 5 a 150  $\mu\text{m}$  (MADENE et al., 2006).

Essas cápsulas podem ser divididas em dois grupos (**Figura 4**): nas conhecidas verdadeiras microcápsulas ou sistema do tipo reservatório, onde o material a ser encapsulado pode ficar localizado na região central da cápsula (recheio ou núcleo) e nas microsferas, também denominada como sistema matricial, onde o material encapsulado fica disperso em uma matriz formada pelo agente encapsulante (cobertura ou parede), ou seja, uma fração do material fica exposto na superfície da parede (AZEREDO, 2005; MATTÉ & ROSA, 2013; ESTEVINHO et al., 2013).

**Figura 4 - Representação da morfologia dos tipos de cápsulas: microcápsula e microsfera.**



Fonte: Adaptado de PEREIRA et al., 2018.

O material da parede influencia as características físico-químicas e de armazenamento das micropartículas, como estabilidade oxidativa, distribuição de tamanho de partícula,

densidade e morfologia (CARNEIRO et al., 2013). Esses agentes geralmente são protetores hidrofílicos e/ou grupos hidrofóbicos (TURCHIULI et al., 2005).

Em geral, produtos secos por aspersão de extratos vegetais, mostram-se muito finos, leves, de baixa compressibilidade e de fluxo ruim, além de apresentarem-se higroscópicos (SPANIOL, 2007). Por conta dessas características tecnológicas, muitos pesquisadores evidenciaram a necessidade de utilizar agentes de secagem, tanto como fator crítico no rendimento do processo, como na padronização da qualidade e manutenção da estabilidade de produtos secos obtidos. Entre os adjuvantes já testados estão o dióxido de silício coloidal, a celulose microcristalina, a goma arábica, o fosfato tricálcico e a maltodextrina (SILVA, 2007).

A adição de adjuvantes pode modificar as características originais do pó, com função apenas de melhorá-los farmacotecnicamente como também aumentar o rendimento de secagem, visto que eles são inertes, inócuos e termoestáveis quimicamente (OLIVEIRA & PETROVICK, 2010).

A sílica coloidal ou dióxido de silício coloidal é um pó submicroscópico, branco, amorfo, sem odor nem sabor. É um adjuvante farmacotécnico utilizado como dessecante e como agente antiaderente para pós higroscópicos (FERREIRA et al., 2016).

Entre os diversos adjuvantes empregados no processo de secagem, o dióxido de silício coloidal é o mais utilizado e pesquisado na secagem de extratos vegetais (OLIVEIRA & PETROVICK, 2010). Demonstrando favorecer o aumento da dureza de comprimidos, elevando rendimento de processos, sendo efetivo para redução na higroscopicidade nos produtos secos, melhorando características de fluxo e diminuindo tendência à aglomeração, evitando degradação de polifenóis e redução da atividade antioxidante (LINDEN et al., 2000; VASCONCELOS et al., 2005; GEORGETTI et al., 2008).

A celulose microcristalina é usada como excipiente para comprimidos, formulação cosmética, produtos alimentícios e também enchimento para vários materiais compostos, além de ser um aditivo especial para algumas aplicações técnicas (IOELOVICH, 2019).

A celulose microcristalina é obtida a partir de polpa de madeira, sendo as regiões não cristalinas removidas por hidrólise ácida, podendo ser composta de microfibras fragmentadas e partículas que possuem entre 5-10 nm de diâmetro e comprimento de 100 nm a alguns micrômetros, o que corresponde a uma elevada área superficial. Sua compatibilidade com a matriz fenólica se dá pela presença de grupos polares (hidroxilas), resultando em melhor interação na interface, e por consequência melhorando as propriedades dos compostos obtidos (RAMIRES et al., 2010).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo geral**

- Realizar estudos tecnológicos para obtenção de forma farmacêutica sólida a partir de *Justicia pectoralis* Jacq.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- Caracterizar matéria-prima vegetal (MPV) para produzir Solução Extrativa (SE);
- Caracterizar Extrato Seco por Aspersão (ESA) e investigar as influências do processo de secagem nas propriedades tecnológicas e biológicas dos produtos secos obtidos;
- Selecionar adjuvantes farmacêuticos e verificar sua influência na obtenção de Produto Seco por Aspersão (PSA), através de planejamento fatorial;
- Avaliar atividade celular dos extratos secos com e sem adição de adjuvantes.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1. Equipamentos

- Balança analítica modelo AY220, marca Shimadzu®;
- Balança de secagem por infravermelho modelo MOC-120H, marca Shimadzu®;
- Banho-maria modelo Q334M-28, marca QUIMIS®;
- Bomba de vácuo modelo NI 1613, marca Nova®;
- Cromatógrafo líquido de alta eficiência analítico modelo LC-10ADVP, marca Shimadzu®, acoplado a detector de arranjo diodo modelo SPD-M10A.
- Espectrofotômetro UV-Vis, modelo UV-1700 Pharma Spec, marca Shimadzu®;
- Espectroscópio infravermelho acoplado ao *Attenuated total reflectance* (ATR), modelo IRPrestige-21, marca Shimadzu®;
- Estufa com circulação e renovação de ar modelo SL 102, marca SOLAB®;
- Estufa com circulação e renovação modelo 400-TD, Nova Ética®;
- Forno mufla modelo 2000, marca GP Científica®;
- Leito fluidizado modelo FBD10, marca Labmaq®;
- Leitor de ELISA modelo DTX800, marca BeckmanCoulter®;
- Manta modelo NI 1014, marca Nova®;
- Medidor de atividade de água, modelo 4TE, marca AQUALAB®.
- Microscópio de varredura eletrônica, modelo VEGA III, marca TESCAN®;
- Moinho de facas tipo Wiley modelo 680 com peneira de aço inox, marca TECNAL®;
- Potenciômetro digital modelo 2A 58629, marca HANNA®;
- Tamisador marca BERTEL®;
- Termobalança modelo DTG-60, marca Shimadzu®.

### 4.2. Obtenção e tratamento do material vegetal (MV) e matéria-prima vegetal (MPV)

As partes aéreas do MV foram cedidas pela Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA), localizada na cidade de Manaus – Amazonas, e coletada pelos funcionários, no período do verão. Foi armazenado em temperatura ambiente por 48 horas, a sombra, em lugar seco e arejado para prévia secagem a 40 °C (**Figura 5**), e então foi



armazenado em sacos. Antes da moagem, em moinho de facas para obtenção da MPV, analisou-se a umidade do material vegetal seco.

**Figura 5 - Material vegetal fresco e após secagem.**



### 4.3. Caracterização da MPV

#### 4.3.1. Perda por dessecação

Este ensaio foi realizado em balança de secagem por infravermelho à 105 °C. Inicialmente, foi retirada a umidade do equipamento e então pesou-se cerca de 0,5g da substância a ser analisada, distribuindo-a uniformemente sob coletor de alumínio contido dentro do aparelho. O aparelho foi acionado e após término da análise anotou-se o valor da umidade, em percentual, que apareceu no *display* do aparelho. O ensaio foi realizado em triplicata (BRASIL, 2019a).

#### 4.3.2. Determinação granulométrica através de tamisação

Cerca de 50g da matéria-prima vegetal foram pesadas em balança analítica e submetidas à passagem através de tamises com abertura de malhas de 1.000; 850; 710; 600; 500; 425; 355; 250 $\mu$ m e coletor previamente tarados, utilizando-se um tamisador com velocidade controlada de 60 vibrações por segundo por 15 minutos. As frações retidas em cada tamis e no coletor foram pesadas e os resultados analisados através de histograma de distribuição e curvas de

retenção e passagem, a fim de se determinar o diâmetro médio das partículas e a amplitude granulométrica do pó. O ensaio foi realizado em triplicata (BRASIL, 2019a).

#### 4.3.3. Determinação de teor de extrativos

Foi pesado cerca de 1 g da MPV e colocada em um erlenmeyer juntamente com 100 mL de água destilada, e então submeteu-se ao processo de extração por decocção durante 10 minutos em manta aquecedora. Após arrefecimento, a solução extrativa foi medida em proveta e o volume foi reconstituído ao inicial (antes da evaporação) e filtrado, os primeiros 20 mL de filtrado foram desprezados. Cerca de 20g do filtrado foi exatamente pesado diretamente em pesa-filtro, previamente tarado, e colocado em banho-maria até completa evaporação. Após total secagem, o resíduo foi colocado em estufa à temperatura de  $105^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  por 2 horas. Em seguida, foram colocados em dessecador por 20 minutos para arrefecimento e pesado. Este procedimento foi repetido de 1 em 1 hora até a obtenção do peso constante (BUNDESVEREINIGUNG, 1986). Neste procedimento o resultado é expresso pela média de três determinações e o teor de extrativos será calculado segundo a equação (1) abaixo:

$$\text{TE} = \frac{g \times \text{FD}}{m - \left(m_x \frac{\text{Pd}}{100}\right)} \times 100 \quad (1)$$

Onde: TE = teor de extrativos (% m/m); g = massa do resíduo seco (g); FD = fator de diluição; m = massa da amostra inicial (g); pd= perda por dessecação da amostra (% m/m).

#### 4.3.4. Determinação de cinzas totais

Foram pesados cerca de 3g da amostra pulverizada, distribuída uniformemente em cadinho de porcelana previamente calcinado. A incineração foi realizada gradativamente em mufla até temperatura de  $550 \pm 25^{\circ}\text{C}$ , para que todo o carvão fosse eliminado. Resfriou-se em dessecador e realizou-se a pesagem. A incineração foi realizada até peso constante. O ensaio foi realizado em triplicata. O cálculo da porcentagem de cinzas foi realizado segundo a equação (2) (BRASIL, 2019a):

$$\text{Cinzas totais (\%)} = \frac{m_2 - m_1}{m_3} \times 100 \quad (2)$$

Onde,  $m_1$ = massa do cadinho após a calcinação e esfriamento (tara do cadinho);  $m_2$ = massa do cadinho com amostra após a calcinação e esfriamento em dessecador;  $m_3$ = massa da amostra inicial.

#### **4.4. Obtenção e caracterização da solução extrativa (SE)**

Para preparo da solução extrativa de *J. pectoralis* optou-se pelo uso das soluções extrativas aquosas e hidroalcoólicas (água:etanol 50% (v/v)) na concentração de 10% de MPV em decocção sob refluxo por 15 minutos, devido a trabalhos já realizados pelo grupo de pesquisa do Laboratório de Inovação e Desenvolvimento em Tecnologia Farmacêutica (LIDETEF) da UFAM. Após refluxo, as soluções foram arrefecidas para filtração a vácuo.

##### 4.4.1. Determinação do pH

O pH foi determinado utilizando 10 mL da solução extrativa em potenciômetro digital devidamente calibrado com solução tampão pH 4,0 e pH 7,0. (BRASIL, 2019a).

##### 4.4.2. Determinação de densidade relativa

Foi realizado em picnômetro de 25 mL, previamente calibrado pela aferição do mesmo vazio ( $M_0$ ) e contendo água destilada ( $M_1$ ). Em seguida foi determinada a massa do picnômetro contendo a solução extrativa ( $M_2$ ). A densidade foi calculada em relação a densidade da água e o resultado expresso pela média de três repetições (BRASIL, 2019a).

##### 4.4.3. Determinação do resíduo seco (RS)

Foram pesados em pesa-filtro previamente tarado uma alíquota de 20,0 mL de solução extrativa, e evaporada até secar em banho-maria a 100 °C. O resíduo contido no pesa-filtro foi colocado em estufa a 105 °C  $\pm$  1 °C por 2 horas, em seguida, para arrefecimento, foi colocado em dessecador por 20 minutos e pesado. Esse procedimento foi repetido de 1 em 1 hora até atingir peso constante (BUNDESVEREINIGUNG, 1986).

#### 4.4.4. Determinação de teor de polifenóis totais (PFT)

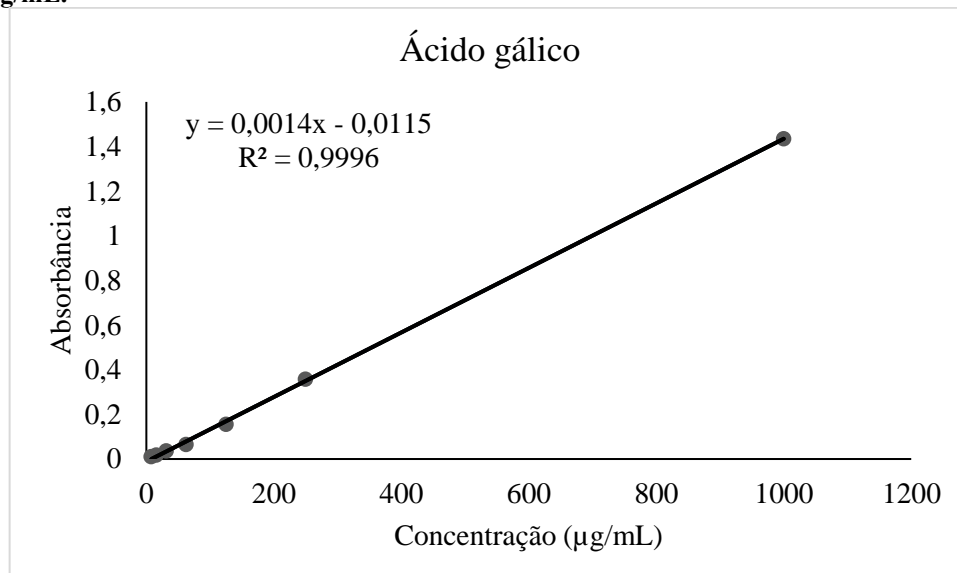
A quantificação do teor de PFT foi realizada através de dois métodos espectrofotométrico na região do visível utilizando o reagente de *Folin-Ciocalteu* como agente de complexação.

##### 4.4.4.1. Método 1 (BONOLI et al. 2004, com modificações)

As soluções extrativas foram diluídas em água destilada, obtendo-se uma solução 10 mg/mL. Em seguida, esta solução foi diluída novamente em água destilada, obtendo-se uma solução 1 mg/mL. Em placa de 96 poços, adicionou-se uma alíquota de 10 µL da solução (1 mg/mL) e 50 µL do reagente de *Folin-Ciocalteu*; a amostra foi encubada por 8 minutos, no escuro; após este tempo, adicionou-se 240 µL de Carbonato de Sódio a 0,4% à mistura e encubou-se por 3 minutos. A substância de referência utilizada foi o ácido gálico e a absorbância das soluções de análises e referência foram medidas a 620 nm em leitor de ELISA. O ensaio foi feito em triplicata. Os resultados expressos em µg equivalente ácido gálico (EAG)/mL foram obtidos utilizando equação da reta,  $y = 0,0014x - 0,0015$  ( $R^2 = 0,9996$ ), da curva de calibração do ácido gálico nas concentrações de 1000-7,8125 µg/mL (**Gráfico 1**). Os resultados em percentual foram obtidos utilizando-se a equação 3 a seguir, onde Abs = absorbância:

$$\text{PFT \%} = \frac{[(\text{Abs do extrato} - \text{Abs do branco}) \times 100]}{\text{Abs do padrão}} \quad (3)$$

**Gráfico 1 - Curva de calibração para método 1 do padrão de ácido gálico nas faixas de concentração: 1000 – 7,8125 µg/mL.**



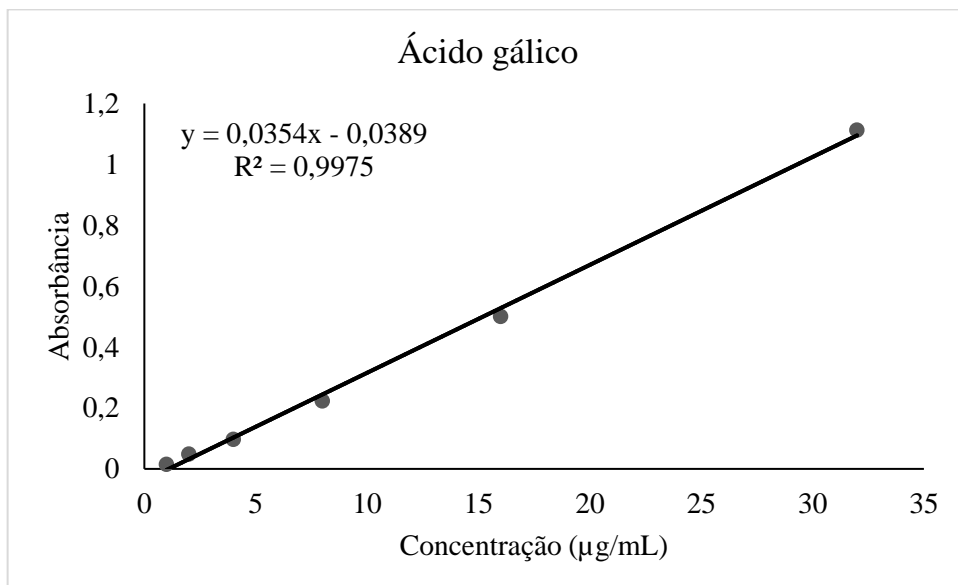
#### 4.4.4.2. Método 2 (BRASIL, 2019a, com modificações)

Preparou-se a solução extrativa em decocção sob refluxo, e após resfriar e filtrar, descartou-se os primeiros 50 mL do filtrado. Desta solução, foram retirados 0,1 mL e diluído em 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, completando o volume com solução de carbonato de sódio anidro (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) a 29% (m/v). A absorbância foi lida em 760 nm em espectrofotômetro UV-Vis, após 30 minutos, utilizando água destilada como ajuste do zero. Para obtenção do teor de PFT em percentual utilizou-se a equação 4 (MARINHO, 2016). Para resultados expressos mg EAG/g de droga vegetal, utilizou-se equação da reta,  $y = 0,0354x - 0,0389$  ( $R^2=0,9975$ ), da curva de calibração do ácido gálico nas concentrações de 32-1 µg/mL (**Gráfico 2**), obtendo resultado em mg/mL, para uso na equação 5 (GENWALI et al., 2013, com adaptações), a seguir:

$$\text{PFT \%} = \frac{A1 \times \text{FD}}{A\%1\text{cm} \times M} \quad (4) \quad \text{PFT (mg/g)} = \frac{C \times V}{M} \quad (5)$$

Onde, A1= Absorbância de polifenóis totais, FD= fator de diluição, A%1cm= coeficiente de absorção do ácido gálico, M = massa de amostra em grama – perda por dessecação, C = concentração extrato em mg/mL, V = volume do extrato em mL.

**Gráfico 2 - Curva de calibração para método 2 do padrão de ácido gálico nas faixas de concentração: 32 – 1 µg/mL.**



#### 4.4.5. Espectroscopia no infravermelho com transformada de *Fourier* (FTIR)

Este ensaio foi realizado em parceria com o Laboratório de Nanotecnologia Farmacêutica (NANOFARM) da Universidade Federal do Pará (UFPA).

Foram obtidos espectros por meio de espectroscópio com *Attenuated total reflectance* (ATR acoplado), equipado com detector DLATGS (sulfato de triglicina deuterado dopado com L-alanina), através do *software* de aquisição IRsolução®. As leituras foram feitas na faixa de número de onda de 4000 a 600 cm<sup>-1</sup> (SAMPAIO et al., 2015). Os gráficos foram plotados com auxílio do software SciDAVis®.

### 4.5. Obtenção e caracterização do Extrato Seco Por Aspersão (ESA)

A secagem por aspersão foi realizada em Leito Fluidizado, conforme parâmetros descritos na **Tabela 2**, a fim de realizar uma caracterização inicial com intuito de testar as soluções extrativas, aquosa e hidroalcoólica, na menor temperatura (90°C) de trabalho já testada anteriormente pelo grupo de pesquisa do LIDETEF.

**Tabela 2 - Parâmetros de secagem no Leito Fluidizado.**

Parâmetro	Unidade
Diâmetro do bico de aspersão	1,0 mm
Vazão do ar comprimido	30 L/min
Vazão de alimentação do extrato	7 mL/min
Temperatura de entrada	90°C

#### 4.5.1. Rendimento operacional

Foi determinado pela pesagem do extrato seco obtido no final da secagem e comparação com o teor de sólidos contidos na solução extrativa.

#### 4.5.2. Avaliação das características macroscópicas

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

#### 4.5.3. Perda por dessecação

Este ensaio foi realizado conforme descrito no item 4.3.1.

#### 4.5.4. Atividade de água

Foi determinada por medida direta através de medidor de atividade de água, modelo 4TE, marca AQUALAB<sup>®</sup>, pela técnica do ponto de orvalho em espelho resfriado sob temperatura de 25°C±1.

#### 4.5.5. Determinação das densidades bruta e de compactação, Fator de *Hausner*, Índice de *Carr* e Índice de Densificação

Para determinação do volume bruto (Vb) foi pesado cerca de 1 g de pó (m), e vertido cuidadosamente para uma proveta de 10 mL (V<sub>0</sub>), em seguida esta proveta foi submetida a 10 (V<sub>10</sub>), 500 (V<sub>500</sub>) e 1250 (V<sub>1250</sub>) quedas sequenciais. O ensaio continuou em sequência de 1250 quedas até que a diferença entre duas leituras subsequentes fosse inferior ou igual a 0,1 mL, sendo este considerado como volume de compactação (Vc). A partir dos dados obtidos neste ensaio foram calculadas as densidades brutas (db) em g/mL e de compactação (dc) em g/mL, o fator de Hausner (FH), índice de Carr (IC) e de densificação (D), correspondentes à média de três valores, segundo as equações 6, 7 e 8, respectivamente. Os resultados do índice de densificação foram extrapolados para massa de 100 g conforme a literatura recomenda (HAUSNER, 1967; CARR, 1965):

$$FH = \frac{dc}{db} \quad (6) \quad IC = \frac{dc-db}{dc} \times 100 \quad (7) \quad D = \frac{V_{10}-V_{500}}{m} \times 100 \quad (8)$$

#### 4.5.6. Determinação de teor de PFT

A quantificação do teor de PFT foi realizada conforme item 4.4.4.

##### 4.5.6.1. Método 1 (BONOLI et al. 2004, com modificações)

Os extratos secos foram dissolvidos em água destilada, obtendo-se uma solução 1 mg/mL. A seguir procedeu-se conforme item 4.3.4.1.

#### 4.5.6.2. Método 2 (BRASIL, 2019a, com modificações)

Foram diluídos 50mg de extrato seco em 100 mL de água destilada. Desta solução, foram retirados 5 mL e diluído em balão volumétrico de 50 mL com água destilada. A seguir, procedeu-se conforme item 4.3.4.2.

#### 4.5.7. Testes antioxidantes

##### 4.5.7.1. DPPH

O ensaio foi realizado segundo metodologia utilizada por Molyneux (2004), com modificações. O DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil) é um método aplicado para determinar a capacidade antioxidante de um composto em sequestrar radicais livres, sendo um dos mecanismos reconhecidos pelo qual ocorre a ação dos antioxidantes (SUCUPIRA et al., 2015).

Para a realização do teste, foram adicionadas, na microplaca, 170 µL de DPPH• (2-difenil-1-picril-hidrazila), do laboratório Sigma Aldrich. Em seguida, foram adicionados às cavidades da microplaca 30µL da amostra em concentração de 1 mg/mL. Como controle positivo, foi utilizada uma solução de trolox na concentração de 1 mg/mL. Ambos, amostra e padrão, foram diluídos em DMSO. Como controle negativo, foi utilizado DMSO. A placa foi incubada por 30 minutos em temperatura ambiente, no escuro, e a leitura foi realizada a 517 nm no leitor de ELISA. O ensaio foi realizado em triplicata. Os resultados foram obtidos utilizando a seguinte fórmula, onde Abs = absorvância:

$$\% \text{ Inibição} = 100 - \left( \frac{\text{Abs da amostra}}{\text{Média do controle}} \right) \times 100 \quad (9)$$

##### 4.5.7.2. ABTS

A determinação de atividade antirradical seguiu a metodologia descrita por Re et al. (1999) com modificações. O método do ABTS (2,2-azino-bis (ethylbenzo-thiazoline-6-sulfonic acid) diammonium salt) está baseado na habilidade dos antioxidantes em capturar o cátion ABTS (PÉREZ-JIMÉNEZ & SAURA-CALIXTO, 2006).

A solução oxidada de ABTS de tonalidade azul esverdeada, preparada pela reação de 0,7mM do radical ABTS dissolvido em 5 mL de água deionizada com 5 mL de persulfato de potássio, foi diluída em proporção de 1:7 da solução/ água deionizada e então ajustada para



uma absorvância de  $1,000 \pm 0,1$  em um comprimento de onda 630 nm. Foram adicionadas uma alíquota  $30\mu\text{L}$  da amostra e  $270\mu\text{L}$  da solução de ABTS na microplaca, em triplicata. No grupo controle os mesmos volumes do diluente e de ABTS. As amostras e controle foram incubados por 15 minutos na ausência de luz, após este tempo realizou-se a leitura em leitor de microplacas. O padrão utilizado nesta determinação foi a quercetina. Os cálculos de inibição foram feitos mediante fórmula a seguir, onde Abs = absorvância:

$$\% \text{ Inibição} = 100 \times \left[ 1 - \frac{(\text{Abs da amostra} - \text{Abs do controle})}{\text{Abs do controle}} \right] \quad (10)$$

#### 4.5.8. Testes enzimáticos

##### 4.5.8.1. Inibição *in vitro* da $\alpha$ -amilase

E inibição da alfa-amilase baseia-se no princípio da degradação de um substrato de amido e a posterior reação com o reagente de cor (iodo), a qual revelará a atividade da amilase no extrato (SUBRAMANIAM et al, 2008, adaptado).

Adicionou-se  $30\mu\text{L}$  do inibidor na concentração de 10 mg/mL, em seguida foram adicionados  $10\mu\text{L}$  da solução da enzima ( $\alpha$ -amilase de *Aspergillus oryzae*) e incubado por 5 minutos a  $37^\circ\text{C}$ . Após o tempo, adicionou-se  $170\mu\text{L}$  de solução ACL (Amilase CNPG *Liquiform*) diluída e fez-se leitura no leitor de ELISA em absorvância de 405 nm (leitura inicial). Incubou-se novamente por 20-40 minutos, realizando leituras de 10 em 10 minutos até que absorvância do controle ficasse na faixa de  $0,8-1,0 \pm 0,1$  para leitura final em absorvância de 405 nm. Fez-se os cálculos para obter a % de inibição, onde Abs = absorvância:

$$\% \text{ Inibição} = 100 - \left( \frac{\text{Abs. final da amostra} - \text{Abs. inicial da amostra}}{\text{Abs. final do controle} - \text{Abs. inicial do controle}} \right) \times 100 \quad (12)$$

##### 4.5.8.2. Inibição *in vitro* da $\alpha$ -glicosidase

O teste de inibição da alfa-glucosidase baseia-se no princípio da interação entre a enzima e o reagente de cor (4-nitrofenil- $\beta$ -Dglucopiranosídeo), a qual resultará num cromógeno medido espectrofotometricamente (ANDRADE-CETTO et al, 2008, adaptado).

Adicionou-se  $30\mu\text{L}$  da amostra ou diluente no poço, em seguida  $170\mu\text{L}$  da solução da enzima (extrato acetônico de intestino de rato) e incubou-se por 5 minutos a  $37^\circ\text{C}$ , para então fazer a leitura em 405 nm (leitura inicial). A seguir foram adicionados  $100\mu\text{L}$  do reagente de

cor e imediatamente incubado por 30 minutos (realizando leitura de 5 em 5 minutos) para então realizar a leitura final. Fez-se o cálculo para obter a % de inibição, onde Abs = absorbância:

$$\% \text{ Inibição} = 100 - \left( \frac{\text{Abs. final da amostra} - \text{Abs. inicial da amostra}}{\text{Abs. final do controle} - \text{Abs. inicial do controle}} \right) \times 100 \quad (13)$$

#### 4.5.9. Microscopia de varredura eletrônica (MEV)

Para análise morfológica e das características superficiais as amostras foram fixadas em *stubs* de alumínio com auxílio de fita dupla face, e então metalizadas com ouro por pulverização e assim permitir a condutividade elétrica necessária para processo de formação das imagens. Após metalização examinou-se as amostras através de microscópio TESCAN (VEGA III), em parceria com o Laboratório Temático de Microscopia Óptica e Eletrônica (LTMOE), no Instituto de Pesquisa do Amazonas (INPA).

#### 4.5.10. Espectroscopia FTIR

Este ensaio foi realizado em parceria com o Laboratório de Nanotecnologia Farmacêutica (NANOFARM) da Universidade Federal do Pará (UFPA).

Foram obtidos espectros por meio de espectroscópio infravermelho equipado com detector DLATGS (sulfato de triglicina deuterado dopado com L-alanina), através do *software* de aquisição IRsolução<sup>®</sup>. Cerca de 1 mg das amostras foram comprimidas com 99 mg de KBr. As leituras foram feitas na faixa de número de onda de 4000 a 400 cm<sup>-1</sup> (SAMPAIO et al., 2015). Os gráficos foram plotados com auxílio do software SciDAVis<sup>®</sup>.

#### 4.5.11. Quantificação de marcador químico através de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

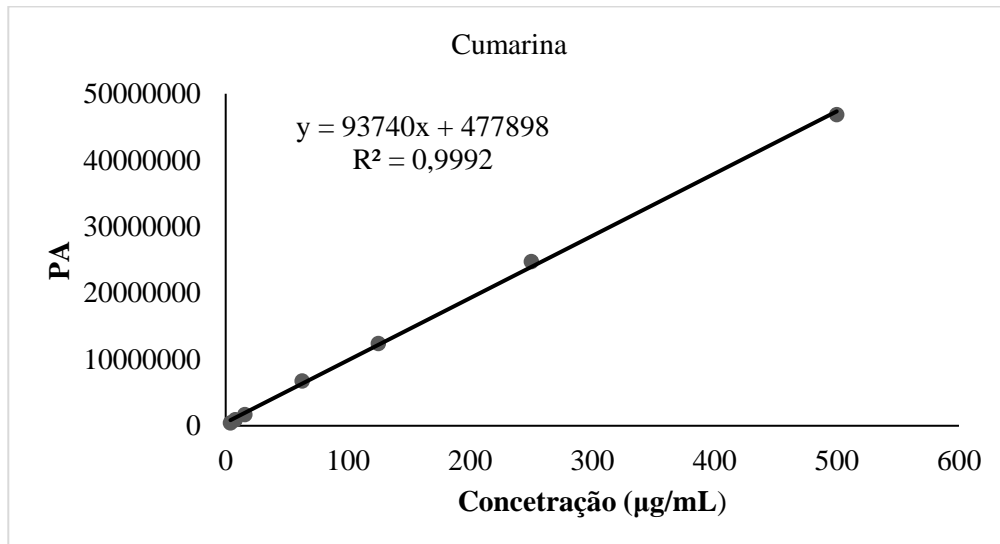
Este ensaio foi realizado em parceria com a Unidade de Biotecnologia da Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP, através de método já padronizado.

As condições cromatográficas foram estabelecidas com cromatógrafo líquido de alta eficiência analítico LC-10ADVP (Shimadzu, Japão) acoplado a detector de arranjo diodo SPD-M10A. A coluna utilizada para as análises foi Luna C18 (250 mm x 10 mm, 5 μ Phenomenex).

Como fase móvel foi utilizado ácido acético (0,1%) em água (A) e metanol (B) em modo gradiente: de 30% B (0 até 10 minutos); de 40% B (10 até 20 minutos); 40% B (20 até 30 minutos); 70% B (30 a 35 minutos) 100% B (35 a 37 minutos) 100% B (37 a 40 minutos) 30% B (40 a 45 minutos), com vazão de 1 mL.min<sup>-1</sup>. As análises foram realizadas em triplicata e o volume de injeção foi 20 µL, sendo o comprimento de onda utilizado foi de  $\lambda = 280$  nm para cumarina e 330 nm para umbeliferona.

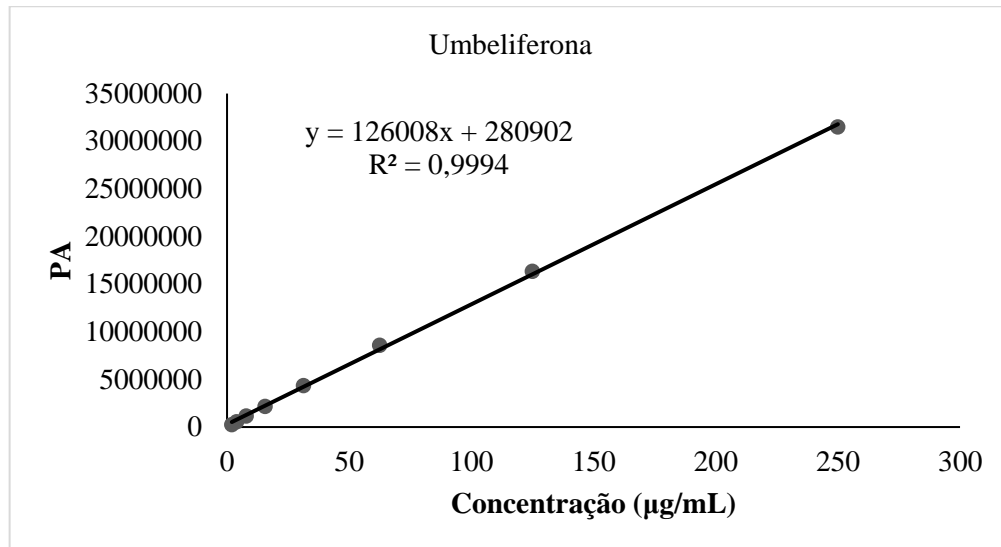
A curva de calibração da cumarina, dissolvida em metanol, foi realizada nas concentrações de 500; 250; 125; 62,5; 31,25; 15,62; 7,81; 3,90 µg/mL<sup>-1</sup>, gerando como equação da reta  $y = 93740x + 477898$  com  $R^2 = 0,9992$ , conforme **Gráfico 3**. O limite de quantificação foi de 2,21 e o limite de detecção foi de 0,73.

**Gráfico 3 - Curva de calibração padrão de cumarina nas faixas de concentração: 500 – 3,90 µg/mL.**



Já a curva de calibração da umbeliferona, dissolvida em metanol, foi realizada nas concentrações de 250; 125; 62,5; 31,25; 15,62; 7,81; 3,90; 1,95 µg/mL<sup>-1</sup>, gerando como equação da reta  $y = 126008x + 280902$  com  $R^2 = 0,9994$ , conforme **Gráfico 4**. O limite de quantificação foi de 1,61 e o limite de detecção foi de 0,53.

Gráfico 4 - Curva de calibração padrão de umbeliferona nas faixas de concentração de 250 – 1,95 µg/mL.



#### 4.5.12. Viabilidade celular

Este teste foi realizado em parceria com o Laboratório de Cultura de Células da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas – UFAM,

O teste do Alamar Blue, identificado como resazurina, foi realizado nos extratos secos, conforme a metodologia de Ahmed et. al. (1994) com o intuito de analisar a viabilidade celular em células de fibroblastos de pulmão (linhagem MRC-5) após exposição por 24h.

O alamar blue é um indicador fluorescente e colorimétrico, que possui propriedades redox em células em proliferação, como ocorre com os sais de tetrazólio. A sua forma oxidada tem coloração azul (não fluorescente/célula não viável) e a forma reduzida tem coloração rósea (fluorescente/célula viável).

Em placa de 96 poços, as células de MRC-5 foram plaqueadas na concentração de  $0,5 \times 10^4$  células por poço. Após 24 horas de incubação e aderência das células, as mesmas foram tratadas com amostras na concentração de 100 µg/mL diluídas em água destilada e controle negativo.

Passados os tempos de tratamento, foram adicionados 10µL da solução de uso de Alamar Blue (50µl de solução estoque de resazurina 0,4% + 950µl de meio de cultura). Após o tempo de metabolização (3h), foi realizada a leitura da fluorescência. A viabilidade foi realizada em triplicata e calculada conforme a equação abaixo:

$$\% \text{ Viabilidade} = \left( \frac{\text{Abs.da amostra}}{\text{Média da Abs.do controle negativo}} \right) \times 100 \quad (14)$$

## 4.6. Obtenção e caracterização do Produto Seco por aspersão (PSA)

### 4.6.1. Delineamento experimental

Para obtenção do PSA foram realizadas secagens pilotos em Leito Fluidizado, nas condições já citadas na **Tabela 2**. A partir de dois planejamentos fatoriais (**Tabela 3 e 4**), testou-se variáveis independentes como: concentração de adjuvante de secagem, temperatura de secagem, tipo de adjuvante de secagem e de solvente de extração.

**Tabela 3 - Fatores e níveis do planejamento fatorial 2<sup>3</sup> para analisar interferência das variáveis independentes tipo de adjuvantes à 5%, tipo de solvente e temperatura de secagem.**

Fator	Níveis	
Adjuvantes	Aerosil®	-1
	CMC	+1
Solvente	Aquoso	-1
	Hidroalcoólico	+1
Temperatura de secagem	90°C	-1
	105°C	+1

**Tabela 4 - Fatores e níveis do planejamento fatorial 3<sup>2</sup> para analisar interferência das variáveis independentes concentração de adjuvante e temperatura de secagem.**

Fator	Níveis	
Adjuvante	5%	-1
	10%	0
	15%	+1
Temperatura de secagem	90°C	-1
	97°C	0
	105°C	+1

### 4.6.2. Rendimento operacional

Foi determinado pela pesagem do extrato seco obtido no final da secagem e comparação com o teor de sólidos contidos na solução extrativa. Para calcular o rendimento do PSA o percentual de adjuvante de secagem será incluído.

#### 4.6.2. Avaliação das características macroscópicas

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

#### 4.6.3. Perda por dessecação

Este ensaio foi realizado conforme descrito no item 4.5.3.

#### 4.6.4. Atividade de água

Este ensaio foi realizado conforme descrito no item 4.5.4.

#### 4.6.5. Determinação das densidades bruta e de compactação, Fator de *Hausner*, Índice de *Carr* e Índice de Densificação

Este ensaio foi realizado conforme descrito no item 4.5.5.

#### 4.6.7. Determinação de teor de PFT

Foi realizado conforme descrito no item 4.5.6.2. levando em consideração a quantidade e adjuvantes presentes nas amostras.

#### 4.6.7. Espectroscopia FTIR

Este ensaio foi realizado conforme item 4.5.10.

#### 4.6.8. Quantificação de marcador químico através de CLAE

Foi realizado conforme item 4.5.11. levando em consideração a quantidade e adjuvantes presentes nas amostras.

#### 4.6.9. Viabilidade Celular

Realizado conforme descrito no item 4.5.12.

### **4.7. Análise de dados**

Os dados obtidos nos experimentos foram interpretados com auxílio de ferramentas estatísticas aplicáveis em cada caso, como teste *T student*, Análise de variância (ANOVA) *One-way* e *Two-way*, *Experimental design* (DOE), correlação e regressão, com auxílio do software Statística 8.0 *StatSoft*® e valor de  $p < 0,05$ .

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. Tratamento do MV e obtenção da MPV

Após realizar análise de perda por dessecação, observou-se valor acima de 12%. Para sua melhor conservação submeteu-se o material vegetal à secagem em estufa de circulação de ar sob temperatura de  $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  até estabilização da umidade residual. A seguir realizou-se moagem em moinho de facas com peneira de 2 mm, para obtenção da MPV (**Figura 6**) e armazenamento frascos herméticos e escuros para evitar exposição à luz. A finalidade da secagem é impedir reações de hidrólise e contaminação microbiana, além de reduzir volume e peso facilitando a moagem do material (SIMÕES et al, 2007).

**Figura 6 - MPV obtida após moagem em moinho de facas com peneira de 2mm.**



### 5.2. Caracterização da MPV

Na MPV foram caracterizados os seguintes parâmetros presentes na **Tabela 5**, além da granulometria dos pós, segundo **Gráficos 5 e 6**:

**Tabela 5 - Caracterização da MPV. Resultados representados por  $\bar{x} \pm DP$  (Média  $\pm$  Desvio padrão).**

Ensaio		Resultados $\bar{x} \pm DP$	Literatura
Perda por dessecação (%)		$9,25 \pm 0,40$	13% (BRASIL, 2019b); 6,89 (FERREIRA, 2018)
Cinzas (%)		$8,24 \pm 0,16$	14% (BRASIL, 2019b); 10,42 (FERREIRA, 2018)
Teor de extrativos (%)	Aquoso	$41,74 \pm 0,21$	-
	Hidroalcoólico	$40,37 \pm 0,04$	35,59 (FERREIRA, 2018)



A perda por dessecação, que revela a umidade residual, e o teor de cinzas são considerados testes de pureza do material vegetal (BRASIL, 2014).

As drogas vegetais são muito suscetíveis à degradação podendo ocorrer devido à coleta, processamento e armazenamento inapropriados, principalmente se tratando de amostras de folhas secas que não passaram por nenhum processo senão a secagem (MASCHEN et al., 2013). Por isso a umidade residual é importante para o controle de qualidade microbiológico, pois o excesso de água na droga vegetal favorece o crescimento de fungos e bactérias, podendo também levar à hidrólise de seus constituintes (ROCHA et al., 2004; SHARAPIN et al., 2000).

O valor de perda por dessecação encontrado na MPV, apesar de maior do que a encontrada por Ferreira (2018), ainda está dentro do estabelecido pela Farmacopeia Brasileira de no máximo 13% (BRASIL, 2019b).

A determinação de cinzas totais inclui as cinzas fisiológicas e cinzas não fisiológicas, determinando o teor de constituintes ou impurezas inorgânicas contidos em substâncias orgânicas (BRASIL, 2019a), podendo servir como método para avaliar a pureza do material.

O teor de cinzas encontrado na MPV foi de 8,24%, mostrando-se abaixo em relação às literaturas citadas. Esta diferença pode estar relacionada a diferenças no metabolismo da planta, que podem ser ocasionados pelas condições edafoclimáticas, como solo, o padrão de chuva e luz solar (BLANK et al., 2007; FUMAGALLI et al., 2008), bem como o teor elevado de cinzas no material aéreo de interesse pode indicar presença de material externo aderido à superfície da planta, como areia e sílica (FONSECA et al., 2010).

A análise de teor de extrativos indica a presença de compostos hidrossolúveis presentes no material vegetal, como aminoácidos, açúcares, heterosídeos flavonoídicos, e também se o solvente é eficiente para extrair os constituintes essenciais, além de estimar a quantidade de sólidos solúveis (MARQUES et al., 2012).

A determinação teor de extrativo pode avaliar a eficiência do solvente extrator, neste caso, o extrato aquoso apresentou 41,74% enquanto hidroalcoólico 40,37%. Apesar de não existir especificações para esse parâmetro, o resultado demonstrou que os solventes utilizados apresentam diferenças significativas entre si, pelo teste T *student* ( $p < 0,05$ ). No entanto, o valor obtido na solução hidroalcoólica está próximo do encontrado na literatura.

Analisando o **Gráfico 5**, nota-se que as partículas da MPV apresentam maior retenção na faixa de 600 a 500  $\mu\text{m}$ , com 18,32% e a curva de retenção, no **Gráfico 6**, indica que o diâmetro de partícula fica em torno de 0,5 mm, favorecendo sua fluidez. Sendo assim, pode-se classificar como um pó modernamente grosso segundo Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a).

Gráfico 5 - Histograma de distribuição granulométrica da MPV.

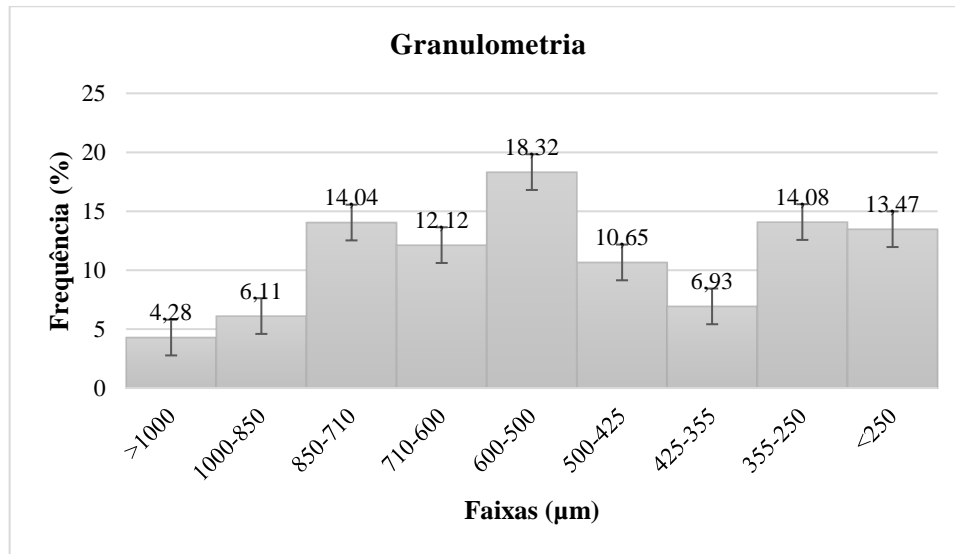
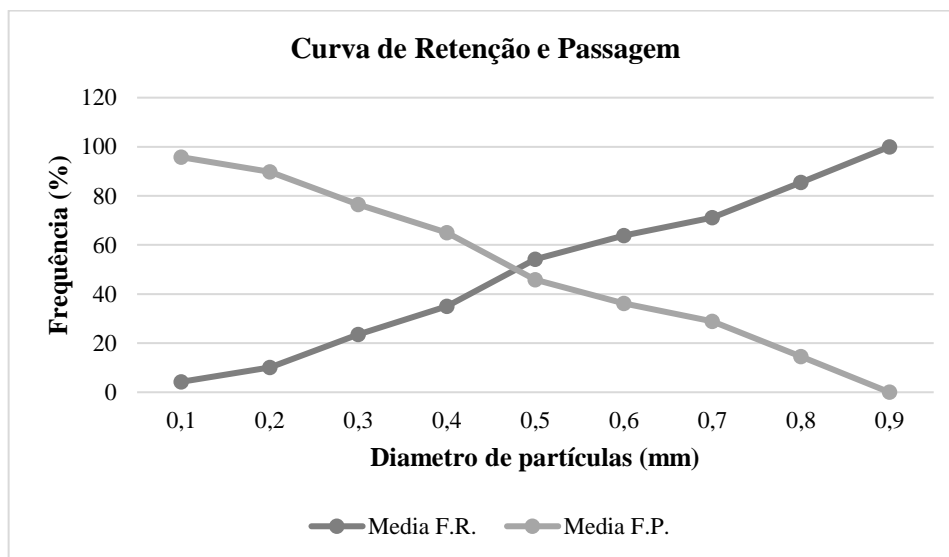


Gráfico 6 - Curva da fração de retenção (F. R.) e fração de passagem (F. P.).



Em geral, as partículas cujo tamanho varia entre 250-2.000μm fluem livremente se a forma for propícia. As partículas cujo tamanho varia entre 75-250μm podem fluir livremente ou causar problemas, dependendo da forma e de outros fatores como umidade do pó. Com partículas menores que 100μm, o fluxo torna-se um problema para a maioria das substâncias (ALLEN et al., 2013).

### 5.3. Caracterização da SE

Para SE foram caracterizados os seguintes parâmetros, conforme **Tabela 6** e **Tabela 7**:

**Tabela 6 - Caracterização da SE aquosa e hidroalcoólica de *J. pectoralis* Jaqc. Resultados representados por  $\bar{x} \pm DP$ .**

SE	pH	Densidade (g/cm <sup>3</sup> )	Resíduo Seco (RS) (g%*)
<b>Aquosa</b>	5,88 ± 0,06	1,0144 ± 0,001	3,19 ± 0,22
<b>Hidroalcoólica</b>	6,02 ± 0,15	0,9334 ± 0,03	2,80 ± 0,19
<b>Literatura</b>	-	-	2,61; 2,28 respectivamente (FERREIRA, 2018)

\*Gramas de sólidos solúveis por 100 g de droga vegetal.

**Tabela 7 - Análise de teor de polifenóis totais das SE aquosa e hidroalcoólica de *J. pectoralis* Jaqc. por diferentes métodos. Resultados representados por  $\bar{x} \pm DP$ .**

SE	Método 1 (BOLONI et al., 2004)		Método 2 (BRASIL, 2019a)	
	g%*	µg EAG/mL**	g%	mg EAG/g***
<b>Aquosa</b>	2,20 ± 0,08	26,68 ± 0,66	0,67 ± 0,003	0,060 ± 0,00
<b>Hidroalcoólica</b>	2,08 ± 0,14	24,36 ± 1,80	0,60 ± 0,01	0,057 ± 0,00

\*Gramas de sólidos solúveis por 100 g de droga vegetal; \*\*Micrograma equivalente ácido gálico por de solução extrativa; \*\*\*Miligrama equivalente ácido gálico por grama de droga vegetal.

A determinação do pH é importante para estabilidade da solução, pois pode sinalizar prováveis alterações químicas, além disso, o pH ácido evita o ataque de alguns microrganismos contaminantes (LONGHINI et al., 2007).

Tanto a SE aquosa quanto a hidroalcoólica apresentaram pH levemente ácido, provavelmente pela presença de ácidos fracos como fenóis. Apresentaram densidade próxima à da água, levando em consideração a menor densidade para a SE hidroalcoólica, pois esta contém etanol em sua composição.

Através do RS é possível avaliar a quantidade de sólidos solúveis presentes em uma solução extrativa e assim obter o rendimento teórico operacional do processo de secagem da solução extrativa. Com os resultados preliminares, nota-se que o RS da solução extrativa aquosa foi estatisticamente diferente com 3,19% pelo teste T *student*, assim, espera-se que seu rendimento seja maior que do extrato hidroalcoólico após secagem. Em comparação ao trabalho realizado por Ferreira (2018), o extrato aquoso também apresentou maior quantidade de sólidos em relação ao etanólico.

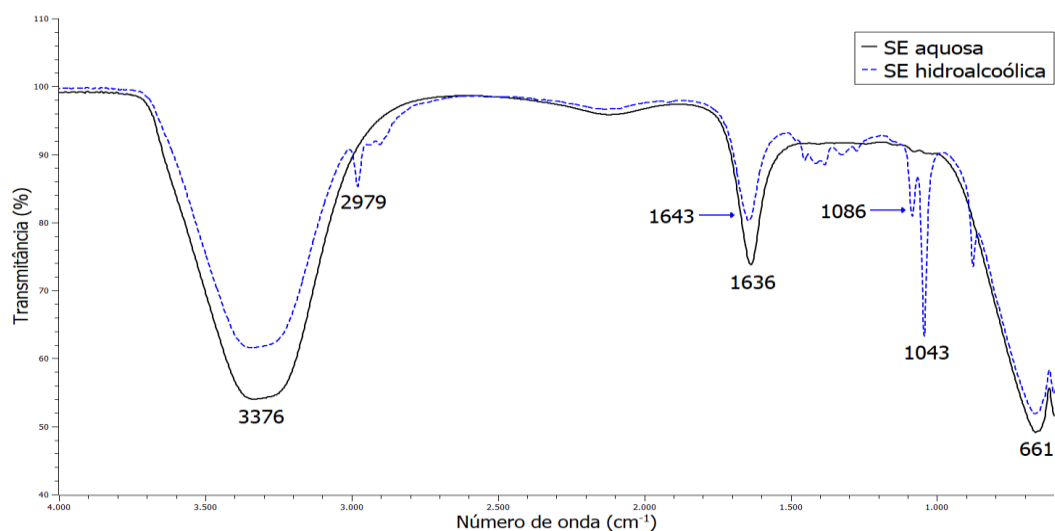
Os diversos compostos fenólicos (ácidos fenólicos, flavonoides e taninos) são os mais amplamente distribuídos no reino vegetal (JELASSI et al., 2014) e que podem apresentar efeitos biológicos, como ação anti-inflamatória, antimicrobiana, hipolipidêmica, anticarcinogênica, inclusive atividade antioxidante (WOJDYLO et al., 2007). Com o aumento do tempo e elevada temperatura de extração alguns polifenóis podem ser degradados ou sofrer reações indesejáveis (PEREZ-JIMENEZ et al., 2008).

As soluções extrativas apresentaram diferença significativa estatisticamente somente no método 2 para teor de PFT pelo teste de *T student*, sendo a solução aquosa a de maior teor de compostos fenólicos com 0,67 g% e 0,060 mg EAG/g. Em trabalho realizado por Lizcano et al. (2010), foram reportados valores de 5,65 (folha) e 1,18 (caule) mg EAG/g para extrato aquoso de *J. pectoralis*. Já em trabalho realizado por Cassola et al. (2019) extratos metanólico de *J. pectoralis* apresentaram resultados teores de 1,65% para cultivo em estufa e 6,25% para cultivo em campo.

A importância da espectroscopia de infravermelho para a análise qualitativa origina-se do grande conteúdo de informação obtido e da possibilidade de atribuir certas bandas de absorção relacionadas a grupos funcionais (ROHMAN et al., 2011).

Os espectros de absorção em infravermelho das soluções extrativas (**Figura 7**) apresentaram fortes absorções nas regiões citadas na **Tabela 8**:

**Figura 7 - Comparação da análise de FTIR para SE de *J. pectoralis* Jaqc.**



**Tabela 8 - Regiões de absorção em FTIR presentes nas SE aquosa e hidroalcoólica de *J. pectoralis* Jaqc.**

Região de absorção	Grupamento químico
3650-3200	Hidroxilas (O-H)
3000-2850	Carbonos primário e secundário (C-H <sub>3</sub> e C-H <sub>2</sub> ).
1700-1600	Carbonilas (C=O) e C=C
1275-1020	C-O
1000-650	C-H

A banda de 3376 cm<sup>-1</sup> sugere a presença de O-H de água, fenóis e álcoois, além da absorção 2979 cm<sup>-1</sup> demonstrando o estiramento de C-H<sub>3</sub> e C-H<sub>2</sub>. Nas bandas de 1643 e 1636 cm<sup>-1</sup> há indícios do alongamento aromático de C=O e C=C e absorções na de 661 cm<sup>-1</sup> indicam a presença de um dobramento em C-H de alcenos. Assim pode-se dizer que os solventes utilizados extraem de maneira semelhante os constituintes presentes na matéria-prima, exceto pelas regiões de absorção 1086 e 1043 cm<sup>-1</sup> presentes somente na SE hidroalcoólica, indicando a presença de alongamento de C-O de álcoois, fenóis ou éteres (SOCRATES, 2001; ALJAFF et al., 2013; PAVIA et al., 2015).

#### 5.4. Caracterização das secagens por aspersão

##### 5.4.1. Caracterização do ESA

Inicialmente realizou-se testes com o ESA na menor temperatura de secagem 90°C, a fim de verificar suas características biológicas e tecnológicas sem a interferência de adjuvantes e identificar qual dos solventes utilizados na sua obtenção seria mais adequado para prosseguir com outras análises.

Em relação ao aspecto macroscópico, tanto o ESA aquoso como o ESA hidroalcoólico, apresentaram aspecto de pó fino com aglomerados, de coloração marrom alaranjado (**Figura 8**) e odor característico do material vegetal. O ESA aquoso apresentou ser mais aderente à superfície, interferindo diretamente em seu manuseio.

**Figura 8 - ESA aquoso à esquerda e ESA hidroalcoólico à direita.**



Os seguintes parâmetros também foram analisados conforme **Tabela 9**:

**Tabela 9 - Caracterização do ESA aquoso e hidroalcoólico de *J. pectoralis* Jaqc. Resultados representados por  $\bar{x} \pm DP$ .**

ESA	Perda por dessecação (%)	Atividade de água (Aa)	Fator de Hausner (FH) (g/mL)	Índice de Carr (IC) (%)	Rendimento (%)
<b>Aquoso</b>	5,04 ± 0,17	0,3043 ± 0,01	1,5 ± 0,05	35 ± 2,31	85,80 ± 10,71
<b>Hidroalcoólico</b>	7,19 ± 0,06	0,3230 ± 0,01	1,7 ± 0,05	39 ± 1,98	78,47 ± 0,79
<b>Literatura</b>	Em torno de 5% (BRASIL, 2019a); 5% a 7% (LIST; SCHMIDT, 1989)	< ou igual a 0,75 (BRASIL, 2019a); < 0.86 (SILVA et al., 2018)	-	-	ESA aquoso: 38,63 (FERREIRA, 2018).

A umidade residual nas partículas de pó é uma consequência das limitações do processo de secagem por aspersão, que normalmente não remove toda a água dos produtos (DANTAS et al., 2018).

Através da perda por dessecação, notou-se que a umidade residual do ESA aquoso se manteve dentro do preconizado pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a) para extratos, já o ESA hidroalcoólico manteve-se dentro preconizado por List & Schmidt (1989).

A atividade de água está relacionada com a disponibilidade de água ativa em um produto. Esse parâmetro é essencial para o desenvolvimento de um processo de secagem

(PAGLARINI et al., 2013). É diferente do teor de umidade residual, pois mede a disponibilidade de água livre responsável por quaisquer reações químicas e bioquímicas em um sistema seco, já o teor de umidade representa a composição da água em um sistema seco (QUEK et al., 2007).

Quanto menor a atividade da água, menor será o potencial químico da água e a interações químicas envolvendo a água (COUTO et al, 2013). A baixa atividade de água, assim como baixo ou alto pH, ausência de nutrientes e adição de conservantes ajudam a prevenir a contaminação microbiana, como os fungos que crescem em  $A_w > 0,62$  e bactérias em  $A_w > 0,86$  (BRASIL, 2019a; SILVA et al., 2018).

Como pode-se observar os ESA apresentaram  $A_w$  em torno de 0,3, portanto estão dentro do preconizado para que se tenha um produto não susceptível ao crescimento microbiano. Assim, embora o ESA hidroalcoólico tenha apresentado maior teor de umidade residual, ainda assim não está favorável a contaminação bacteriana.

O Fator de Hausner e Índice de Carr são indicadores indiretos utilizados para avaliação das características da compactabilidade de materiais particulados (AULTON & TAYLOR, 2016). Quanto mais arredondada é uma partícula, menores serão os espaços de ar dentro das misturas de pós, facilitando assim o seu rolamento e conseqüentemente seu escoamento (USP, 2006; WELLS, 2005).

A partir da densidade bruta e de compactação foi possível obter os valores de FH e IC, que foram, respectivamente, de 1,5% e 35% para ESA aquoso e de 1,7% e 39% para o ESA hidroalcoólico, os quais segundo teste T *student* não apresentam diferenças significativas entre si.

De acordo com USP (2006) e Wells (2005) pós com valor de FH acima de 1,5% e IC acima de 32% são classificados como pós de fluxo muito pobre. Da mesma forma, Aulton & Taylor (2016) e Prista et al. (2003) classificam os pós com valores de IC > 20%, como pós que apresentam dificuldade de escoamento e empacotamento.

O rendimento obtido nas soluções extrativas, foi maior para o ESA aquoso, conforme previsto pela análise de RS, no entanto não apresentam diferenças estatísticas entre si. Em comparação com estudo realizado por Ferreira (2018) utilizando mini *Spray Dryer*, nota-se que o rendimento foi superior quando realizando em Leito Fluidizado. Sendo assim, pode-se constatar que os dois ESA apresentam rendimento satisfatório pelo método utilizado.

Nota-se, que após secagem o teor de PFT teve um aumento considerável em relação aos teores presente na SE (**Tabela 10**). Segundo Oliveira & Petrovick (2000), uma das vantagens de se produzir um pó é a maior concentração de compostos ativos.

**Tabela 10 - Análise de teor de polifenóis dos ESA aquoso e hidroalcoólico de *J. pectoralis* Jaqc. por diferentes métodos. Resultados representados por  $\bar{x} \pm DP$ .**

ESA	Método 1 (BOLONI et al., 2004)		Método 2 (BRASIL, 2019a)	
	g%*	$\mu\text{g}$ EAG/mL**	g%	mg EAG/g***
<b>Aquoso</b>	5,01 $\pm$ 0,05	53,34 $\pm$ 2,25	12,33 $\pm$ 0,02	7,87 $\pm$ 0,01
<b>Hidroalcoólico</b>	5,72 $\pm$ 0,35	59,214 $\pm$ 1,21	14,00 $\pm$ 0,09	8,66 $\pm$ 0,04

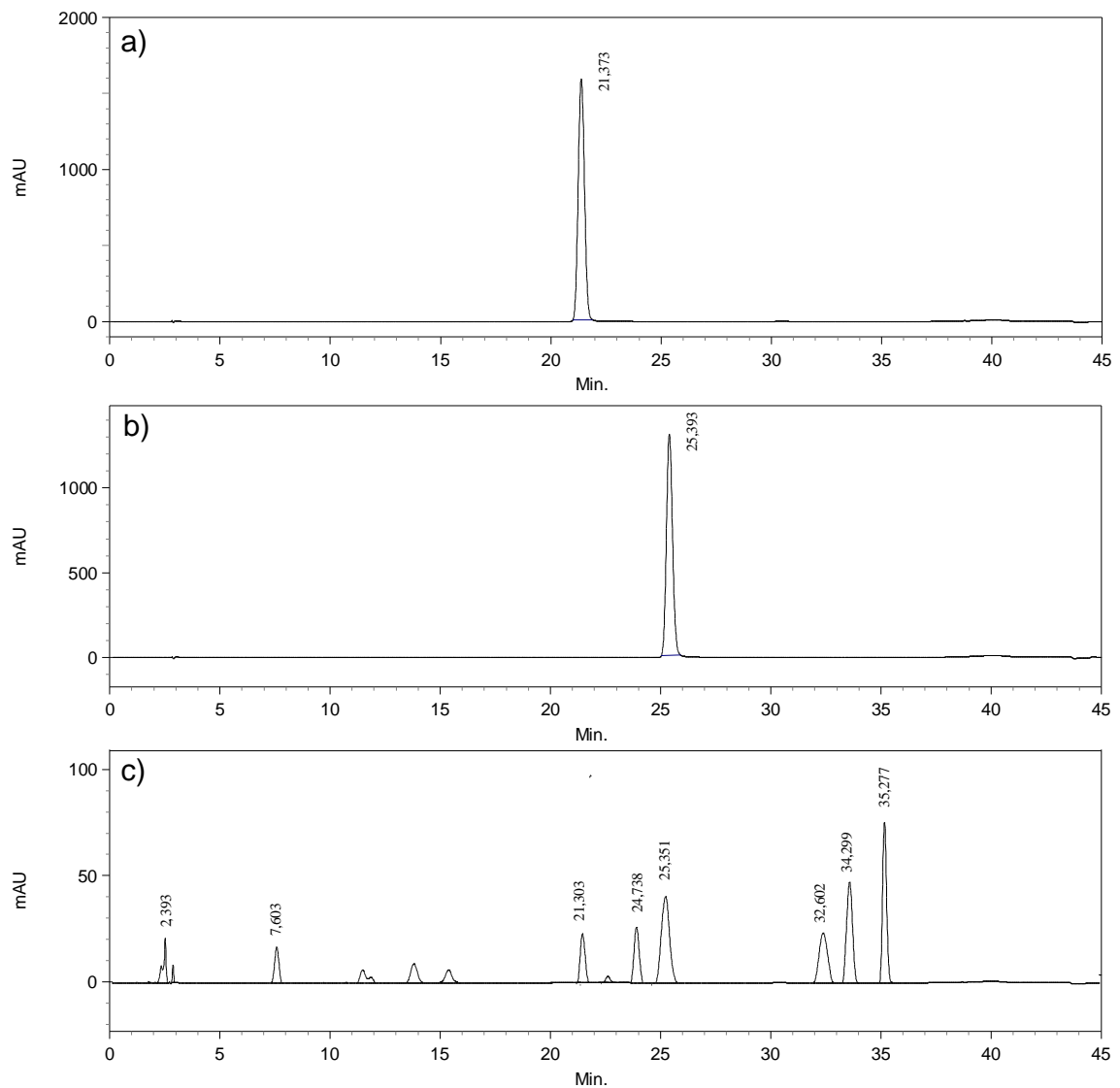
\*Gramas de sólidos solúveis por 100 g de extrato seco; \*\*Micrograma equivalente ácido gálico por mL de extrato seco diluído; \*\*\*Miligrama equivalente ácido gálico por grama de extrato seco.

Em relação ao teor de PFT, o ESA hidroalcoólico foi quem apresentou melhores resultados nos dois métodos utilizados, diferentemente do resultado obtido para SE. Demonstrando assim, ser mais eficiente durante processo de secagem por aspersão por manter a integridade dos compostos fenólicos.

Através do método de CLAE a detecção dos picos nas amostras, ocorreu em tempo médio 21,3 minutos (umbeliferona) e 25,3 minutos (cumarina) segundo **Figura 9**, a seguir:



**Figura 9 - Cromatograma obtido por CLAE para os padrões de Umbeliferona (a) e Cumarina (b) e seus respectivos picos nas amostras de ESA de *J. pectoralis* Jaqc. (c).**



Em relação ao teor de cumarina e umbeliferona (**Tabela 11**) o teor do ESA hidroalcoólico apresentou resultado superior e significativo em relação a ESA aquoso, em ambas as quantificações, conforme teste *T student*. Essa maior afinidade pelo solvente hidroalcoólico pode ser explicado pelo fato da cumarina ter coeficiente de partição ( $\log P$ ) de 1,39 (YOURICK & BRONAUGH, 1997), indicando que é uma substância hidrofóbica, ou seja, tem mais afinidade por solventes apolares.

**Tabela 11 - Resultados de análises de teor de cumarina e umbeliferona para ESA de *J. pectoralis* Jacq. pelo método de CLAE. Resultados representados por  $\bar{x} \pm DP$ .**

ESA	Cumarina ( $\mu\text{g}/\text{mg}^*$ )	Umbeliferona ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )
<b>Aquoso</b>	2,1873 $\pm$ 0,01	0,1699 $\pm$ 0,003
<b>Hidroalcoólico</b>	3,9711 $\pm$ 0,05	0,4071 $\pm$ 0,002

\*Micrograma de cumarina por miligrama de extrato seco.

Em trabalho realizado por Nunes et al. (2018), o extrato aquoso apresentou teor de cumarina superior ao encontrado para o extrato acetona:água (7:3), 0,99 e 0,71g% respectivamente.

Já em estudo de Fonseca (2009), comparando a secagem da matéria-prima vegetal em estufa e em temperatura ambiente, obteve-se em extrato hidroalcoólico valores de 16,19 e 0,81mg/g para cumarina e umbeliferona, respectivamente, para amostras secas em estufa e 2,39 e 0,78mg/g para secagem em temperatura ambiente.

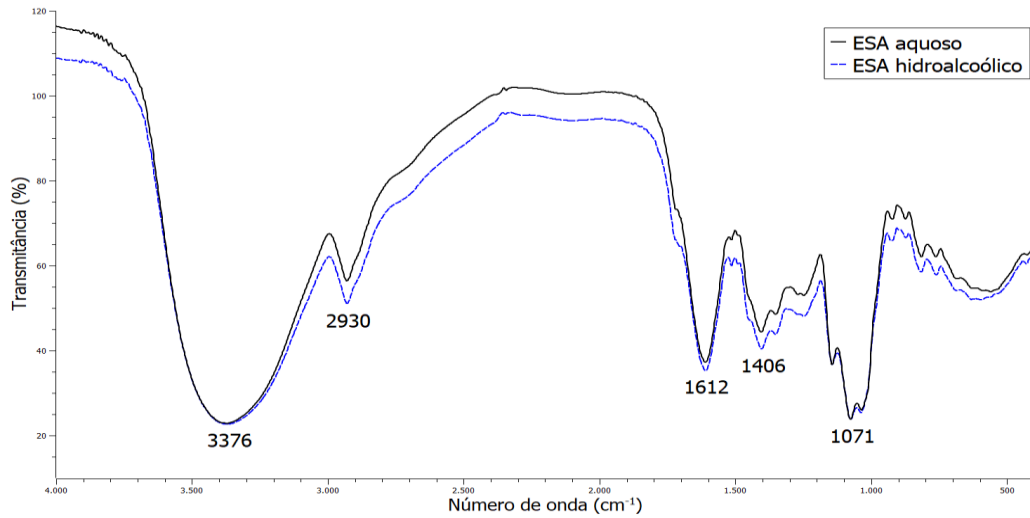
Essa a variação na cumarina em análise de CLAE e outros conteúdos em amostras de folhas ou partes aéreas de *J. pectoralis* está relacionada com as diferentes fontes de variação no plantio, como sazonalidade e origem geográfica, além de condições de processamento da matéria-prima vegetal e preparação de extratos, sendo os valores de umbeliferona não afetados por sazonalidade (CHANFRAU & FERRADA, 2014).

Esta mesma variação foi constatada em estudo realizado pelo grupo de pesquisa do LIDETEF/UFAM no trabalho de Ferreira (2018), onde teores diferentes para cumarina foram encontrados para amostras da cidade de Manaus/AM com diferentes condições edafoclimáticas e solvente de extração, como variações de 0,13 à 0,05g% para extratos secos aquosos e de 0,14 à 0,09g% para extratos secos etanólico 50% (v/v).

Levando em consideração que na monografia da *J. pectoralis* Jacq., presente na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019b), o valor mínimo desejável nas folhas secas rasuradas ou pulverizadas desta droga vegetal é de 0,2% de cumarina, pode-se dizer que as concentrações encontradas, mesmo após processo de secagem, mostraram-se superiores.

Conforme observado na **Figura 10** e **Tabela 12**, os espectros de absorção em infravermelho para os ESA demonstraram ser semelhantes entre si e aos espectros das SE, indicando que o processo de secagem não interferiu na composição dos constituintes presentes.

**Figura 10 - Comparação da análise de FTIR para ESA. Resultados representados por  $\bar{x} \pm DP$ .**



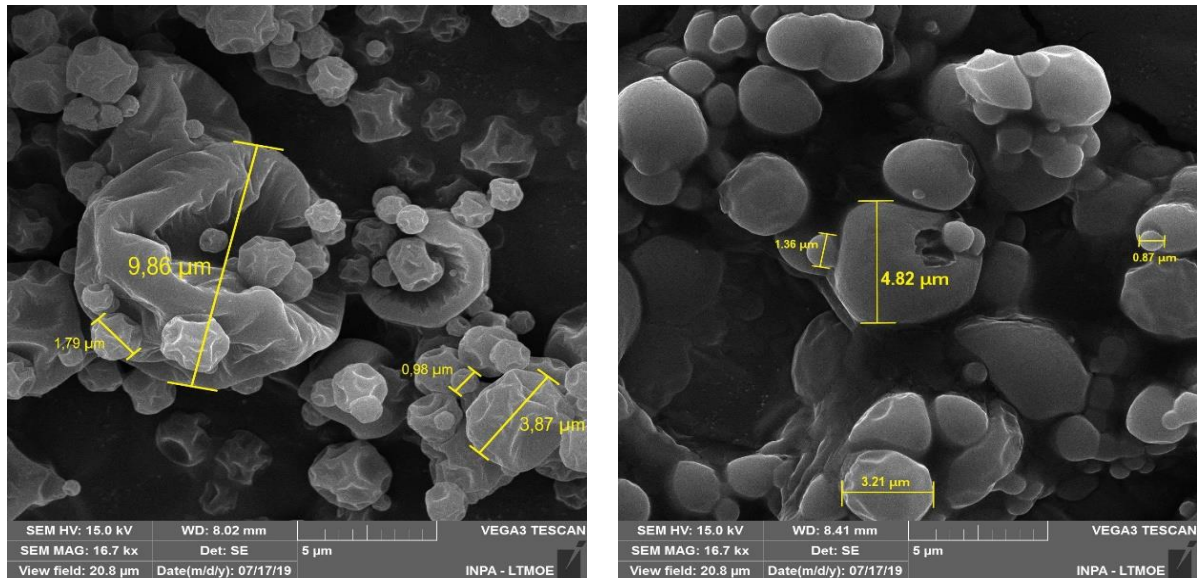
**Tabela 12 - Regiões de absorção em FTIR presentes nos ESA aquoso e hidroalcoólico de *J. pectoralis* Jaqc.**

Região de absorção	Grupamento químico
3650-3200	Hidroxilas (O-H)
3000-2850	Carbonos primário e secundário (C-H <sub>3</sub> e C-H <sub>2</sub> ).
1700-1600	Carbonilas (C=O) e C=C
1470-1370	C-H <sub>2</sub> e C-H <sub>3</sub>
1275-1020	C-O

A banda de O-H em 3376  $\text{cm}^{-1}$  continua presente, também se nota uma maior intensidade do estiramento de C-H<sub>3</sub> e C-H<sub>2</sub> na banda de 2930  $\text{cm}^{-1}$ , além das absorções em 1612  $\text{cm}^{-1}$  para presença de C=O e C=C. A absorção de 1071  $\text{cm}^{-1}$ , que anteriormente estava presente somente na SE hidroalcoólica, mostra-se agora presente nas duas secagens, reforçando o alongamento da ligação C-O de álcoois, fenóis ou éteres. Sobre as absorções que se mostraram mais presentes no ESA do que na SE, nota-se um aumento dos picos próximo a banda de 1406  $\text{cm}^{-1}$ , indicando o dobramento de C-H<sub>2</sub> e C-H<sub>3</sub>. O aumento na intensidade dos picos pode estar ligado a maior exposição dos anéis da molécula presentes no ESA, por conta do processo de secagem (SOCRATES, 2001; ALJAFF et al., 2013; PAVIA et al., 2015).

Através da análise morfológica (**Figura 11**), nota-se que o ESA aquoso originou partículas na faixa de 9,86 e 0,98  $\mu\text{m}$  e o ESA hidroalcoólico partículas entre 4,82 e 0,87  $\mu\text{m}$ , esses tamanhos variados de partículas são uma característica das secagens por aspersão.

**Figura 11 – Análise morfológica do ESA aquoso (à esquerda) e ESA hidroalcoólico (à direita) através de Microscopia por varredura eletrônica com aumento de 16700x.**



O ESA aquoso apresentou partículas esféricas com aspecto rugoso, diferentemente do ESA hidroalcoólico com partículas esféricas de superfície lisa e uniforme. Conforme já citado por Wells (2005), partículas mais arredondadas, facilitam no rolamento e escoamento, além de deixar menos espaços de ar dentro das misturas de pós. Há relatos que partículas com superfície rugosa podem ser mais suscetíveis à oxidação devido ao aumento da área de superfície (TOLUN et al., 2016).

Em trabalho realizado por Tonon et al. (2008), notou-se que a baixa temperatura do ar de entrada durante a secagem resultou em partículas com superfície enrugada, enquanto o aumento da temperatura de secagem resultou em um maior número de partículas com superfície lisa, pois quanto maior a temperatura, mais rápida será a evaporação da água e levando à formação de uma crosta lisa e dura.

No entanto, tanto ESA aquoso como o hidroalcoólico foram secos à 90°C, levando a acreditar que o tipo de solvente foi o fator relevante na diferença do aspecto dos extratos secos, visto que a mistura de água:etanol 50% (v/v) tende a evaporar mais rapidamente do que somente água, consequentemente levando a formação da superfície mais lisa, conforme citado acima.

O conhecimento dos aspectos de atividade biológica do vegetal é requisito essencial para a transformação da planta medicinal no produto fitoterápico (TOLEDO et al., 2003).

Abaixo alguns dos parâmetros analisados para atividade antioxidante e enzimática, conforme **Tabela 13**:

**Tabela 13 - Análise antioxidante e enzimática dos ESA. Resultados representador por  $\bar{x} \pm DP$ .**

ESA	Antioxidantes		Enzimáticos	
	DPPH (% inibição)	ABTS (*CI <sub>50</sub> µg/mL)	α-amilase (% inibição)	α-glicosidase (% inibição)
<b>Aquoso</b>	42,9 ± 1,25	43,8 ± 0,42	2,33 ± 0,70	4,09 ± 2,50
<b>Hidroalcoólico</b>	36,3 ± 1,70	48,0 ± 0,73	1,25 ± 0,06	8,68 ± 0,20

\*CI = Concentração Inibitória.

A atividade antioxidante dos ESA foi avaliada usando o ensaio DPPH, ABTS, que são os métodos mais amplamente utilizados para estimar a atividade antioxidante dos fitoquímicos. Os antioxidantes são compostos bioativos que inibem os radicais livres instáveis, levando a reações em cadeia que podem danificar as células, causando envelhecimento celular e doenças crônicas degenerativas (MASISI et al., 2016).

Através do DPPH pode-se constatar que a atividade de inibição do ESA aquoso e hidroalcoólico não apresentaram resultados de % de inibição suficiente para obtenção da CI<sub>50</sub> (<50%). No entanto, pelo método do ABTS, nota-se melhor resultado visto que foi possível obter CI<sub>50</sub>, onde o ESA hidroalcoólico teve maior resultado com 48,0 µg/mL.

Essa diferença de resultados entre testes, sugerem que o tanto ESA aquoso como hidroalcoólico possuem em sua composição compostos polares e apolares, por isso melhores resultados foram alcançados pelo teste de ABTS. Afinal, o ensaio ABTS é aplicável a sistemas antioxidantes hidrofílicos e lipofílicos, enquanto o ensaio DPPH usa um radical dissolvido em meio orgânico e é, portanto, aplicável a sistemas hidrofóbicos (KIM et al., 2002).

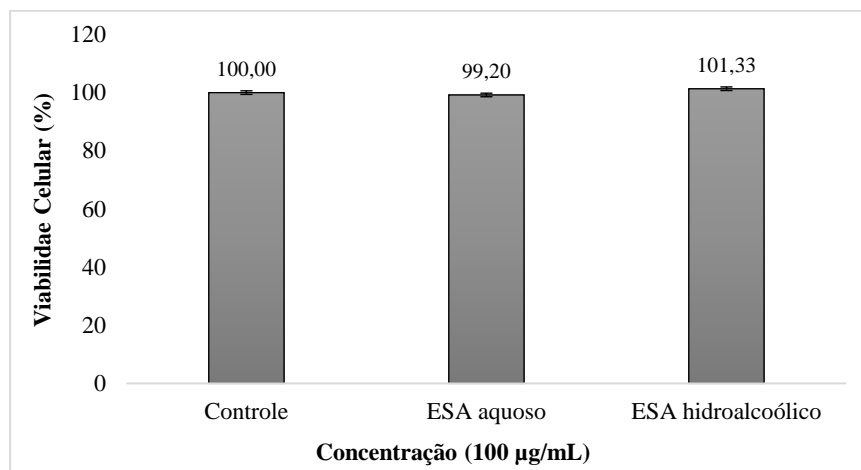
As enzimas amilase e glicosidase são responsáveis pelo processamento de carboidratos presentes na dieta, através da quebra do amido e absorção de monossacarídeos pelos enterócitos. Por conta dessa ação, inibidores destas enzimas presentes em plantas, oferecem uma estratégia promissora, através da redução da quebra do amido e da absorção da glicose no intestino, para controle da hiperglicemia associada ao diabetes tipo 2, obesidade e hipertensão (GUYTON & HALL, 2011; KWON et al., 2006).

Os resultados demonstraram que para α-amilase o ESA aquoso possui maior resultado de inibição com 2,33%, no entanto não difere estatisticamente do ESA hidroalcoólico. Já para α-glicosidase o ESA hidroalcoólico apresentou mais atividade com 8,68% de inibição com diferença significativa pelo teste T *student*. No entanto, para que esta atividade fosse eficiente, deveriam alcançar 50% ou mais de inibição, ou seja, os extratos secos não foram capazes de inibir as enzimas amilase e glicosidase.

Na maioria dos eventos de citotoxicidade, as medidas de viabilidade e citotoxicidade são inversamente proporcionais. A citotoxicidade resulta da interferência de estruturas ou propriedades essenciais para a sobrevivência, proliferação ou função celular. A viabilidade celular é avaliada por mudanças na morfologia, na permeabilidade da membrana ou no estado fisiológico, inferido da exclusão de certos corantes no caso de células saudáveis ou a absorção e retenção de outros para células com permeabilidade comprometida (NILES et al., 2008; TOLOSA et al., 2015).

Sobre o potencial citotóxico dos ESA, observou-se através da viabilidade celular em células da linhagem MRC-5, conforme **Gráfico 7**, que os ESA não produziram mortes na concentração de 100 µg/mL, ou seja, as células mantiveram viáveis, pois os ESA não apresentam citotoxicidade celular.

**Gráfico 7 - Avaliação celular dos ESA em concentração de 100 µg/mL. Representador por  $\bar{x} \pm DP$ .**



Outros autores também já comprovaram a não toxicidade do extrato seco, como Fonseca (2009) pelo método de avaliação da atividade da lactato desidrogenase (LDH) relatado por, onde extrato seco padronizado na concentração de 100 µg/mL não reduziu significativamente a viabilidade de neutrófilos humanos, e Silva (2018) através do teste colorimétrico de MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difeniltetrazólio brometo), onde extrato seco padronizado em concentração de 100 µg/mL não causou redução significativa da viabilidade celular.

#### 5.4.2. Caracterização do PSA

O dióxido de silício coloidal (Aerosil®) apresenta pequeno tamanho de suas partículas e sua grande área superficial garantem seu poder absorvente, desagregante, deslizante, sendo

muito utilizado para melhorar as propriedades de fluxo, pois gera vantagens em relação ao comportamento reológico, melhorando a fluidez dos pós durante o processo (STANIFORTH, 2005). Além de auxiliar na manutenção da baixa umidade e aumentar rendimento (GALLO et al., 2011).

Ensaio piloto de secagem foram realizados a fim de analisar o comportamento do ESA hidroalcoólico, o qual anteriormente mostrou-se mais adequado para secagens, frente adição de adjuvante de secagem, Aerosil®.

Para este desenho experimental (**Tabela 14**), obteve-se as seguintes combinações de secagens:

**Tabela 14 - Desenho experimental de composição central para secagem com Aerosil® em diferentes concentrações e temperaturas.**

PSA	Adjuvante (%)			Temperatura (°C)		
	5	10	15	90	97	105
<b>1</b>	-1			-1		
<b>2</b>	-1				0	
<b>3</b>	-1					+1
<b>4</b>		0		-1		
<b>5</b>		0			0	
<b>6</b>		0				+1
<b>7</b>			+1	-1		
<b>8</b>			+1		0	
<b>9</b>			+1			+1

Os resultados obtidos para caracterização dos PSA estão representados na **Tabela 15**, abaixo:

**Tabela 15 - Caracterização dos PSA de planejamento fatorial 3<sup>2</sup> após secagem com Aerosil® em concentrações e temperaturas alternadas. Resultados representados por  $\bar{X} \pm DP$ .**

PSA	PD (%)	Aa	FH (g/mL)	IC (%)	Rendimento (%)
<b>1</b>	6,97 ± 0,28	0,2461 ± 0,01	1,5 ± 0,08	32 ± 3,72	68,31
<b>2</b>	8,19 ± 0,09	0,3251 ± 0,00	1,4 ± 0,01	26 ± 0,41	62,19
<b>3</b>	6,59 ± 0,50	0,2557 ± 0,01	1,6 ± 0,02	37 ± 0,73	72,49
<b>4</b>	7,13 ± 0,21	0,4202 ± 0,00	1,6 ± 0,08	37 ± 3,21	61,95
<b>5</b>	6,64 ± 0,14	0,4015 ± 0,00	1,4 ± 0,06	30 ± 2,67	63,32
<b>6</b>	6,41 ± 0,13	0,4020 ± 0,01	1,4 ± 0,09	30 ± 4,46	63,06
<b>7</b>	8,55 ± 0,21	0,3349 ± 0,01	1,5 ± 0,06	32 ± 2,93	64,27
<b>8</b>	7,56 ± 0,08	0,4124 ± 0,00	1,3 ± 0,03	23 ± 1,67	65,72
<b>9</b>	6,21 ± 0,20	0,3584 ± 0,01	1,4 ± 0,13	27 ± 6,76	64,95

Através da análise de DOE pelo design de composto central (DCC), foram obtidos os valores dos efeitos das variáveis independentes sobre as respostas de perda por dessecação e atividade de água, conforme demonstrado na **Tabela 16**, a seguir:

**Tabela 16 - Análises de efeitos das variáveis independentes concentração de adjuvante e temperatura sobre variáveis dependentes Perda por dessecação e Atividade de água.**

Ensaio	PD (%)		Aa	
	Efeito	<i>p</i>	Efeito	<i>p</i>
<b>1L</b>	0,16897	0,545101	0,090122	0,000000*
<b>1Q</b>	1,23333	0,022167*	-0,168572	0,000000*
<b>2L</b>	-1,14833	0,001160*	0,003132	0,791060
<b>2Q</b>	-0,89911	0,081167	-0,084390	0,000339*
<b>1L e 2L</b>	-0,94626	0,014604*	0,009740	0,516501

1 - Adjuvante (%); 2 – Temperatura (°C); L – linear; Q – quadrático; \**p*<0,05.

A determinação do teor de umidade tem um efeito considerável na estabilidade química e microbiológica, bem como nas propriedades físicas do produto, especialmente no que diz respeito às propriedades de fluxo e distribuição do tamanho das partículas (TELANG & THORAT, 2010). Diferentes níveis de umidade em produtos secos por aspersão podem ser alcançados variando a temperatura de entrada do ar e podem ser menores operando em temperaturas de entrada mais altas (POURSHOURI et al., 2013).

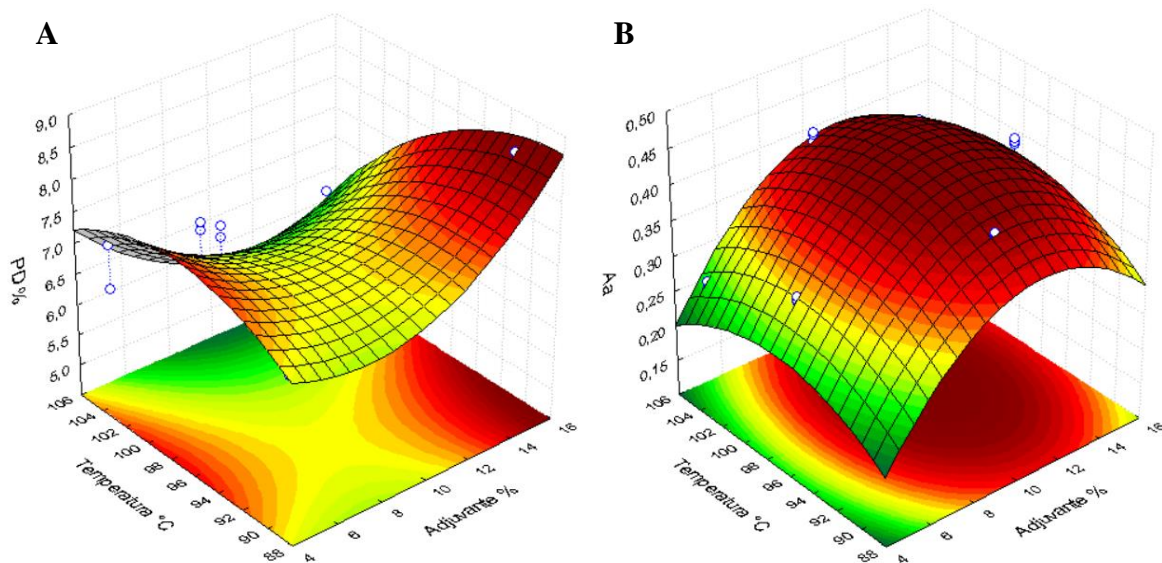
De acordo com a tabela de efeitos a PD foi influenciada significativamente pela temperatura de secagem (°C) e concentração de adjuvante (%), de termo linear e quadrático respectivamente, sendo a variável temperatura a de maior importância. Os efeitos indicam que quanto mais alta a temperatura de secagem menor seria a umidade e uma maior concentração de adjuvante aumenta a umidade PSA, o que também pode ser observado pela análise de superfície de resposta na **Figura 12A**. A combinação destes dois fatores também foi relevante estatisticamente, ou seja, aumentando ambas as variáveis, menor umidade do PSA pode ser obtida.

Para Aa, analisando o aumento da concentração de adjuvantes em termo linear nota-se a elevação dos valores de Aa. Já em termos quadráticos o aumento da concentração e a temperatura, individualmente, causam diminuição de Aa, o que leva a diminuição das chances de uma contaminação microbiana nestas secagens. Na superfície de resposta (**Figura 12B**), pode-se observar a formação de um ponto central na análise de superfície de resposta, ou seja,



os valores utilizados como pontos centrais (adjuvante à 10% e temperatura de 97°C), apresentaram os maiores valores para Aa. Assim, como o ideal é se obter menor Aa, pode-se dizer que os melhores resultados foram obtidos nas extremas de temperaturas e concentração de adjuvante.

**Figura 12 - Análise de superfície de resposta para as condições de concentração de adjuvante e temperatura de secagem sobre as variáveis dependentes perda por dessecação (PD) (A) e atividade de água (Aa) (B).**



Também foram analisados pelo DCC os efeitos da temperatura de secagem e concentração de adjuvantes sobre as variáveis de escoamento e fluidez dos pós (FH e IC) e rendimento, conforme representado na **Tabela 17**.

**Tabela 17 - Análises dos efeitos das variáveis independentes concentração de adjuvante e temperatura sobre variáveis dependentes Fator de Hausner, Índice de Carr e Rendimento.**

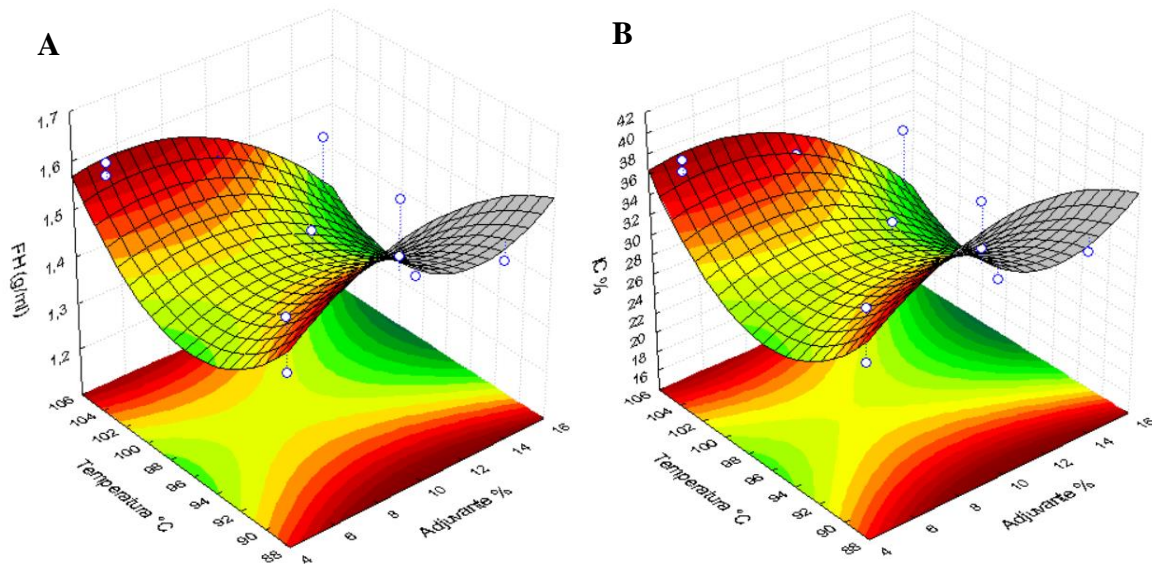
Ensaio	FH (g/mL)		IC (%)		Rendimento (%)	
	Efeito	<i>p</i>	Efeito	<i>p</i>	Efeito	<i>p</i>
<b>1L</b>	-0,088229	0,066115	-4,38321	0,055643	-2,72676	0,413282
<b>1Q</b>	-0,132724	0,104497	-6,48440	0,095317	7,09000	0,249922
<b>2L</b>	-0,050329	0,271145	-2,48687	0,252311	1,99000	0,538823
<b>2Q</b>	0,244770	0,007324*	11,74569	0,006798*	4,07545	0,475408
<b>1L e 2L</b>	-0,110122	0,061513	-5,25853	0,059847	-1,95422	0,617552

1 - Adjuvante (%); 2 - Temperatura (°C); L - linear; Q - quadrático; \**p*<0,05.

Para resultados de rendimentos, pela tabela de efeitos, nenhuma variável demonstrou interferir de forma significativa estatisticamente.

Para análise de FH e IC nota-se através de tabela de efeito significância somente na variável temperatura de termo quadrático, onde seu aumento causa a elevação das respostas, o que acaba prejudicando a fluidez dos pós e dificultando propriedades de escoamento e empacotamento. Conforme visualizado nas **Figuras 13A** e **13B**, a superfície de resposta indica que ambas as respostas se comportam de maneira semelhante em relação as variáveis independentes, assim juntamente ao aumento da temperatura seria interessante a elevação da concentração de adjuvantes, a fim de diminuir os valores de FH e IC nestas amostras.

**Figura 13 - Análise de superfície de resposta para as condições de concentração de adjuvante e temperatura de secagem sobre as variáveis dependentes Fator de Hausner (FH) (A) e Índice de Carr (IC) (B).**



Para análise de PFT dos PSA, somente o método 2 foi utilizado para quantificação (**Tabela 18**), visto que, do ponto de vista estatístico, os dois métodos haviam apresentado resultados semelhantes para análises nas SE e ESA.

**Tabela 18 - Análise de teor de polifenóis dos PSA de planejamento fatorial 3<sup>2</sup> da *J. pectoralis* Jaqc. Resultados representados por  $\bar{X} \pm DP$ .**

PSA	Método 2 (BRASIL, 2019a)	
	g%*	mg EAG/g**
1	15,59 ± 0,44	9,0 ± 0,19
2	18,12 ± 0,14	10,1 ± 0,06
3	15,47 ± 0,05	9,0 ± 0,02
4	13,49 ± 0,08	7,8 ± 0,03
5	15,95 ± 0,49	8,8 ± 0,20
6	14,94 ± 0,22	8,4 ± 0,09
7	18,94 ± 0,52	9,6 ± 0,20
8	15,25 ± 0,25	8,2 ± 0,10
9	13,96 ± 0,16	7,7 ± 0,06

\*Gramas de sólidos solúveis por 100 g de extrato seco. \*\*Miligrama equivalente ácido gálico por grama de extrato seco.

Para análise dos efeitos das variáveis concentração de adjuvante e temperatura, obtidos através de DCC, nota-se que efeitos significantes para correlação dos fatores sobre teor de PFT dos PSA, conforme demonstrado na **Tabela 19 e Figura 14**.

**Tabela 19 - Análises de efeitos das variáveis independentes concentração de adjuvante e temperatura sobre variável dependente teor de polifenóis totais.**

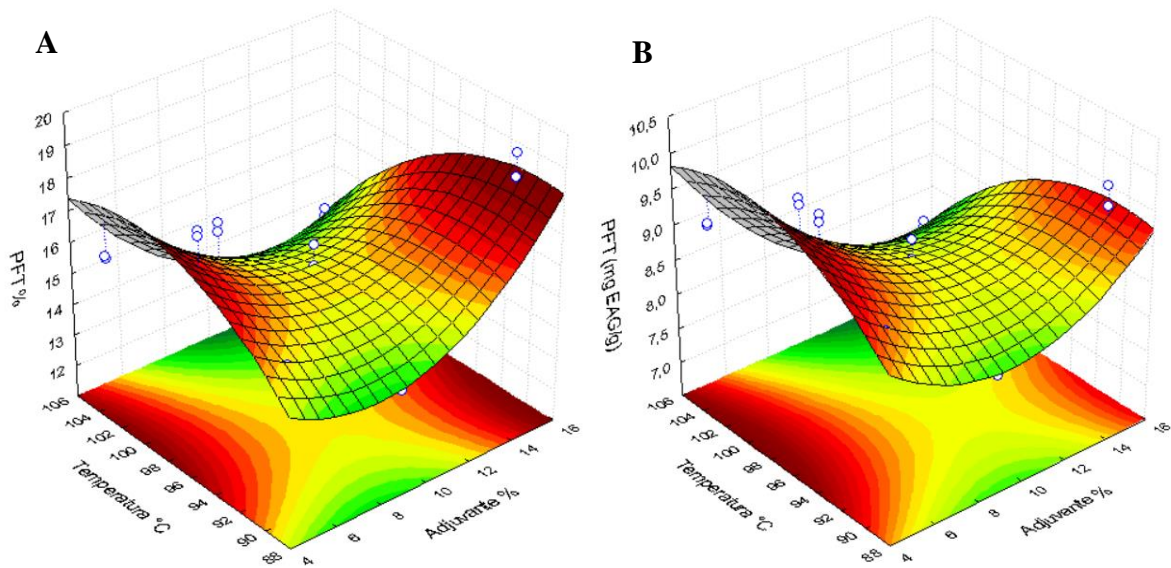
Ensaio	Método 2 (BRASIL, 2019a)			
	PFT (g%)		PFT (mg EAG/g)	
Fator	Efeito	<i>p</i>	Efeito	<i>p</i>
1L	-0,39886	0,626561	-0,887457	0,017410*
1Q	2,85343	0,061414	1,197041	0,052928
2L	-1,22193	0,151851	-0,475830	0,165117
2Q	-2,01247	0,173333	-0,899876	0,134333
1L e 2L	-2,33997	0,033849*	-0,925236	0,036806*

1 - Adjuvante (%); 2 - Temperatura (°C); L - linear; Q - quadrático; \**p*<0,05.

Em teor de PFT a correlação das variáveis em termo linear mostrou-se significante, ou seja, aumentando a concentração de adjuvantes e temperatura, simultaneamente, diminui-se o teor de PFT nas amostras, não sendo, portanto, uma correlação favorável para este teste. O mesmo resultado pôde ser observado para resultados em mg EAG/g, tanto para correlação como para a variável concentração de adjuvante de termo linear, o qual apresentou ter maior impacto neste resultado, porém, de forma negativa.

Pode se observar pela superfície de resposta na **Figura 14A**, que altos valores podem ser obtidos com aumento da concentração de adjuvantes acima de 16%, coincidindo com os resultados dos efeitos de forma quadrática. O aumento de temperatura de forma independente também aumenta os teores de polifenóis nas secagens, conforme observado nas **Figura 14A e 14B**.

**Figura 14 - Análise de superfície de resposta para as condições de concentração de adjuvante e temperatura de secagem sobre a variável dependente teor de Polifenóis Totais (PFT) em g% (A) e mg EAG/g (B).**



Para análise de teor de cumarina e umbeliferona, foram obtidos os seguintes resultados, conforme **Tabela 20**:

**Tabela 20 - Análise de teor de Cumarina e Umbeliferona dos PSA de planejamento fatorial 3<sup>2</sup>. Resultados representador por  $\bar{X} \pm DP$ .**

PSA	Cumarina ( $\mu\text{g}/\text{mg}^*$ )	Umbeliferona ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )
1	3,3305 $\pm$ 0,01	0,2810 $\pm$ 0,00
2	3,7112 $\pm$ 0,06	0,3654 $\pm$ 0,02
3	1,7837 $\pm$ 0,02	0,2481 $\pm$ 0,00
4	3,0201 $\pm$ 0,02	0,3679 $\pm$ 0,01
5	3,1947 $\pm$ 0,11	0,3660 $\pm$ 0,00
6	3,4356 $\pm$ 0,04	0,3254 $\pm$ 0,00
7	3,7408 $\pm$ 0,12	0,3778 $\pm$ 0,01
8	2,8794 $\pm$ 0,06	0,3221 $\pm$ 0,00
9	3,4572 $\pm$ 0,04	0,3619 $\pm$ 0,00

\*Micrograma de cumarina por miligrama de extrato seco.

Através da análise de DCC foram obtidos os valores dos efeitos das variáveis independentes sobre os teores de cumarina e umbeliferona presente nos PSA, conforme demonstrado na **Tabela 21** e **Figura 15**, a seguir:

**Tabela 21 - Análises de efeitos das variáveis independentes concentração de adjuvante e temperatura sobre variáveis dependentes teores de Cumarina e Umbeliferona.**

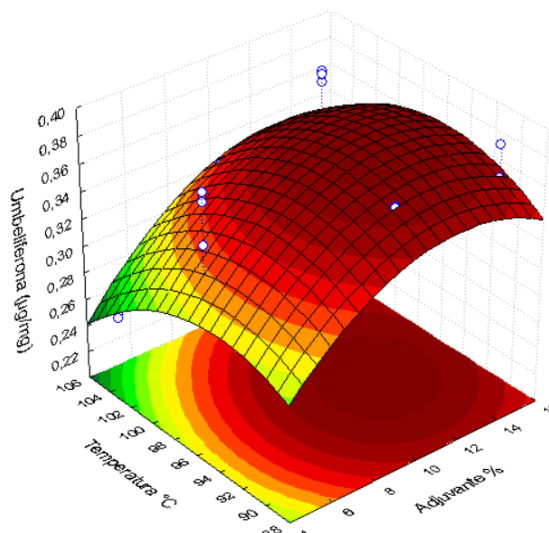
Ensaio	Cumarina ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )		Umbeliferona ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )	
	Efeito	<i>p</i>	Efeito	<i>p</i>
<b>1L</b>	0,287694	0,265624	0,056028	0,001974*
<b>1Q</b>	-0,213496	0,627845	-0,054113	0,062087
<b>2L</b>	-0,370516	0,170913	-0,030392	0,068936
<b>2Q</b>	-0,195048	0,651011	-0,046462	0,107135
<b>1L e 2L</b>	0,659100	0,053694	0,011756	0,551063

1 - Adjuvante (%); 2 – Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ ); L – linear; Q – quadrático; \* $p < 0,05$ .

Na avaliação dos efeitos sobre cumarina e umbeliferona, pela tabela de efeitos, somente o teor de umbeliferona demonstrou significância estatística na concentração de adjuvante de termo linear.

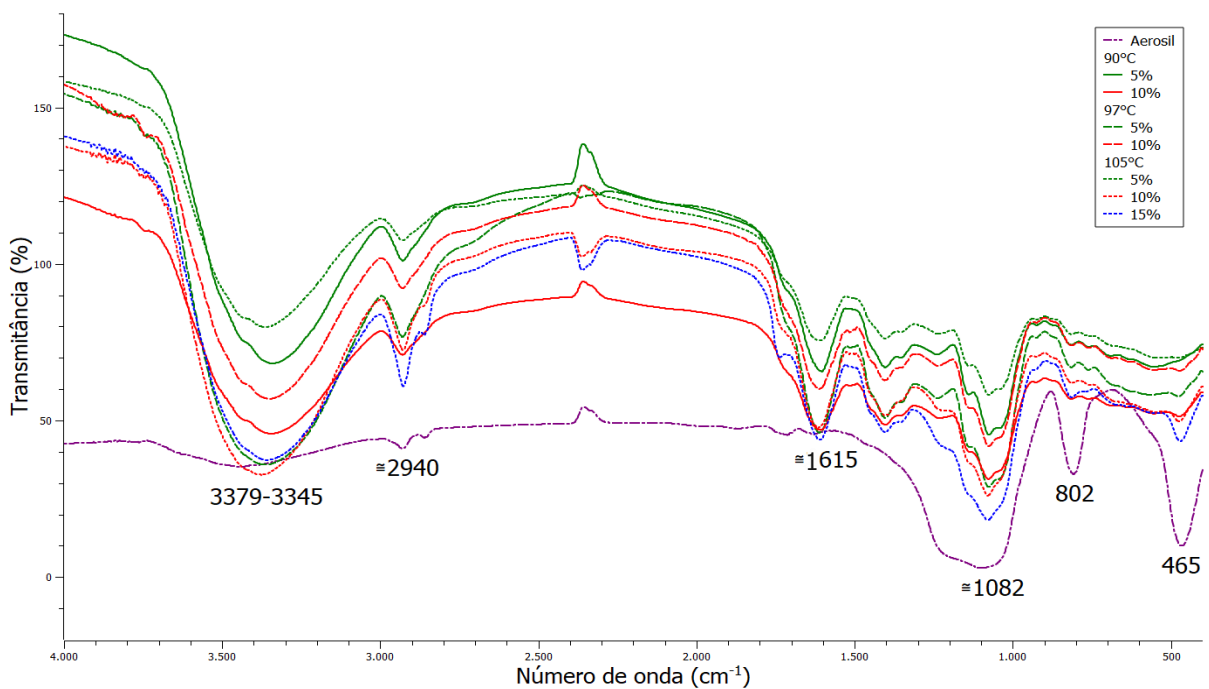
Sendo assim, para a superfície de resposta da umbeliferona (**Figura 15**), observa-se a presença de um ponto ótimo, onde os maiores valores encontrados estão situados entre as maiores concentrações de adjuvante, na faixa de 10-14%, sendo o único fator estatisticamente significativo neste planejamento fatorial.

**Figura 15 - Análise de superfície de resposta para as condições de concentração de adjuvante e temperatura de secagem sobre as variáveis dependentes teores de Umbeliferona.**



Pode-se observar através da na **Figura 16** e **Tabela 22**, que os espectros de absorção em infravermelho demonstraram ser semelhantes entre si e aos ESA, o que indica que o processo de secagem em diferentes temperaturas não interferiu de forma negativa na composição das substâncias já notadas anteriormente, o que é constatado principalmente pelo aumento da exposição dos picos entre a região de 1615-1082, que representam principalmente as ligações de C-H<sub>2</sub> e C-H<sub>3</sub>, associados a composição dos anéis da molécula presentes no PSA (SOCRATES, 2001; ALJAFF et al., 2013; PAIVA et al., 2016).

**Figura 16 - Comparação da análise de FTIR para PSA de planejamento fatorial 3<sup>2</sup> e Aerosil®.**



**Tabela 22 - Regiões de absorção em FTIR presentes nos PSA de planejamento fatorial 3<sup>2</sup> de *J. pectoralis* Jaqc.**

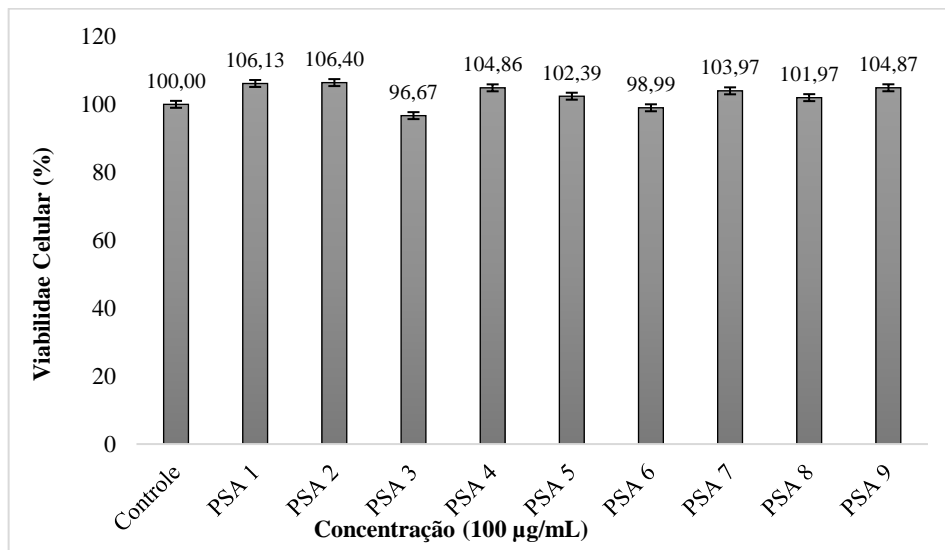
Região de absorção	Grupamento químico
3650-3200	Hidroxilas (O-H)
3000-2850	Carbonos primário e secundário (C-H <sub>3</sub> e C-H <sub>2</sub> ).
1700-1600	Carbonilas (C=O) e C=C
1470-1370	C-H <sub>2</sub> e C-H <sub>3</sub>
1275-1020	C-O
≈820-470	Si-O

Também fica evidente que o adjuvante utilizando mostrou-se inerte na composição, visto que, bandas intensas características de compostos presentes no Aerosil® não foram

observadas nos PSA, sendo o pico de 802 indicando o alongamento assimétrico de Si-O e o pico em 465 para flexão de Si-O (EL-GIZAWY et al., 2015).

Em relação a avaliação celular, assim como os ESA, nenhum PSA apresentou citotoxicidade celular na concentração de 100 µg/mL como pode ser observado no **Gráfico 8**. Resultados parecidos foram encontrados nas secagens sem adição de adjuvante, ou seja, a presença desse auxiliador de secagem não influencia nesta atividade.

**Gráfico 8 - Avaliação celular dos PSA+Aerosil® em concentração de 100 µg/mL. Representados por  $\bar{x} \pm DP$ .**



Após não serem observadas grandes mudanças nas características dos extratos secos na presença de Aerosil®, ensaios pilotos foram realizados a fim de comparar o comportamento do ESA aquoso e hidroalcoólico com os adjuvantes CMC e Aerosil®, na menor concentração de trabalho (5%).

Para este planejamento fatorial obteve-se combinações de secagens variando adjuvante, solução extrativa e temperatura, conforme **Tabela 23**:

**Tabela 23 - Desenho experimental 2<sup>3</sup> para condições de secagem com CMC e Aerosil® em solvente aquoso e hidroalcoólico.**

PSA	Adjuvante (5%)		Solução Extrativa		Temperatura (°C)	
	Aerosil®	CMC	Aquoso	Hidroalcoólico	90	105
A1	-1		-1		-1	
A2	-1		-1			1+
A3		+1	-1		-1	
A4		+1	-1			1+
H1	-1			1+	-1	
H2	-1			1+		1+
H3		+1		1+	-1	
H4		+1		1+		1+

Os seguintes parâmetros foram analisados **Tabela 24**:

**Tabela 24 - Caracterização dos PSA em planejamento fatorial 2<sup>3</sup> com adjuvantes de secagem CMC e Aerosil® em diferentes temperaturas. Resultados representador por  $\bar{X} \pm DP$ .**

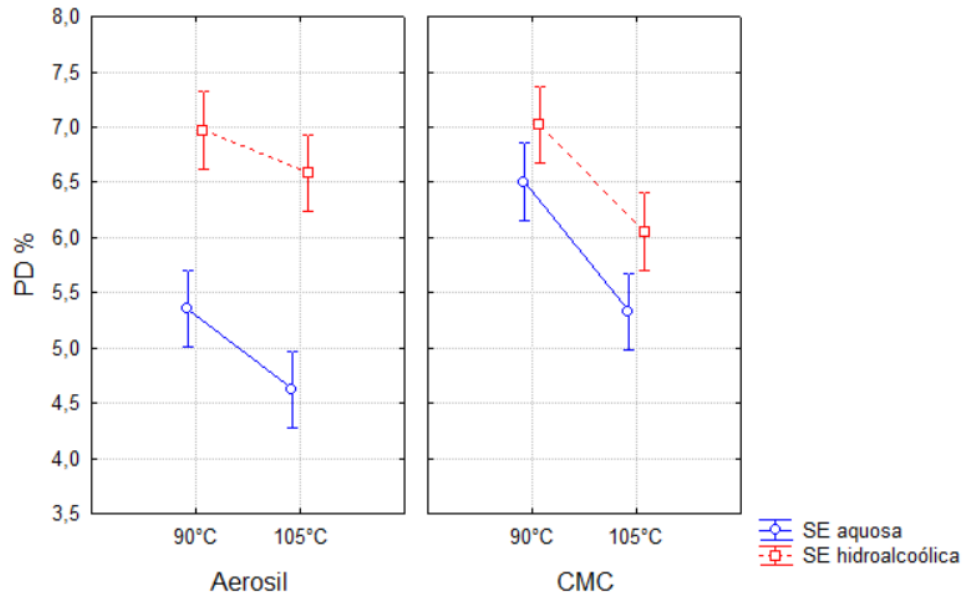
PSA	PD (%)	Aa	FH (g/ML)	IC (%)	Rendimento (%)
A1	5,36 <sup>cd</sup> ± 0,09	0,3269 <sup>c</sup> ± 0,01	1,4 <sup>a</sup> ± 0,00	31 <sup>a</sup> ± 0,19	67,83
A2	4,63 <sup>d</sup> ± 0,15	0,2470 <sup>d</sup> ± 0,00	1,4 <sup>a</sup> ± 0,06	30 <sup>a</sup> ± 2,83	62,78
A3	6,51 <sup>ab</sup> ± 0,02	0,4196 <sup>a</sup> ± 0,01	1,4 <sup>a</sup> ± 0,07	27 <sup>a</sup> ± 3,98	54,97
A4	5,33 <sup>cd</sup> ± 0,01	0,3890 <sup>b</sup> ± 0,00	1,4 <sup>a</sup> ± 0,00	30 <sup>a</sup> ± 0,00	64,56
H1	6,97 <sup>a</sup> ± 0,28	0,2461 <sup>d</sup> ± 0,01	1,5 <sup>a</sup> ± 0,08	32 <sup>a</sup> ± 3,72	68,31
H2	6,59 <sup>ab</sup> ± 0,50	0,2557 <sup>d</sup> ± 0,01	1,3 <sup>a</sup> ± 0,06	23 <sup>a</sup> ± 3,54	72,49
H3	7,02 <sup>a</sup> ± 0,02	0,4125 <sup>ab</sup> ± 0,00	1,5 <sup>a</sup> ± 0,29	33 <sup>a</sup> ± 12,82	66,12
H4	6,06 <sup>bc</sup> ± 0,01	0,4017 <sup>ab</sup> ± 0,00	1,4 <sup>a</sup> ± 0,03	29 <sup>a</sup> ± 1,77	65,80

Médias com letras diferenciadas na mesma coluna diferem entre si, segundo teste de *Tukey* ( $p < 0,05$ ).

Para PD, através de ANOVA (**Anexo A**), observa-se que os fatores independentes interferem nesta variável, bem como a correlação de SE+adjuvante e adjuvante+temperatura, e segundo teste de *Tukey* ( $p < 0,05$ ) as únicas amostras que se diferenciam estatisticamente das outras são a A2, H1 e H3, sendo A2 apresentou menor teor de umidade e H1 e H3 apresentaram maior teor de umidade e não sendo diferentes entre si. Com isso, conforme **Figura 17**, nota-se a diferença entre as SE, onde que o extrato seco aquoso é quem apresenta menor umidade, sendo menor na presença de Aerosil®, resultado esperado pois o este adjuvante é altamente hidrofóbico, agindo diretamente na higroscopicidade do produto (ARAÚJO et al., 2010).

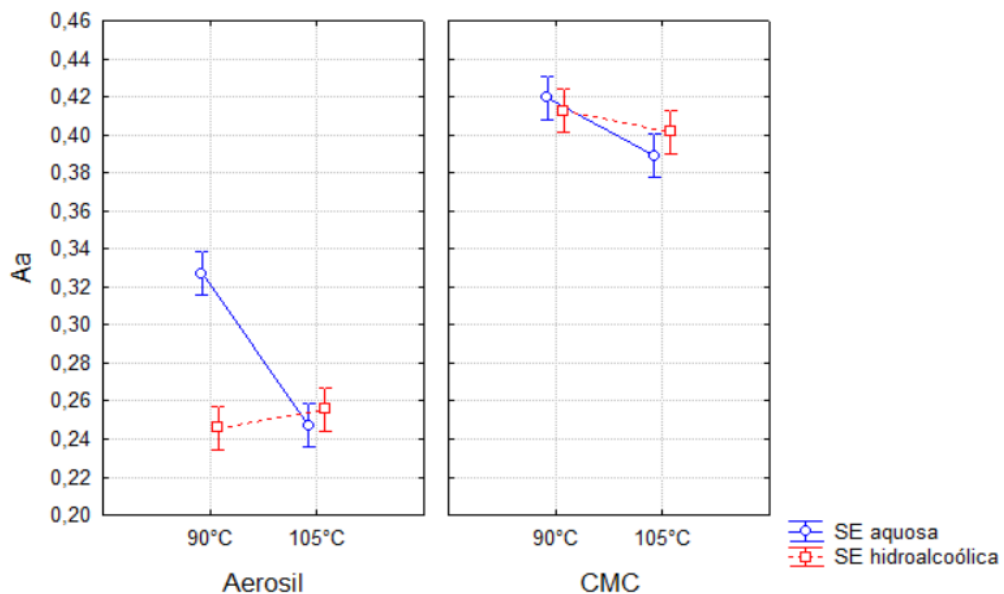


**Figura 17 - Gráfico de correlação das secagens frente à adição de adjuvantes CMC e Aerosil® em diferentes temperaturas para determinação de Perda por dessecação.**



Os resultados de Aa continuaram demonstrando-se dentro do preconizado de <0,75 pela Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a). Segundo ANOVA (**Anexo B**), todos os fatores mostraram-se significantes, exceto a relação adjuvante+temperatura, sendo o adjuvante o maior interferente para Aa. Através do teste de *Tukey* e conforme representado pela comparação na **Figura 18**, fica evidente maior eficácia do adjuvante Aerosil®, independente da SE utilizada, para obtenção de menores valores de Aa.

**Figura 18 - Gráfico de correlação das secagens frente à adição de adjuvantes CMC e Aerosil® em diferentes temperaturas para determinação de Atividade de água.**



Em relação as características reológicas de escoamento e fluidez dos pós, tanto os resultados de FH como de IC, não apresentaram ser significantes estatisticamente (**Anexos C e D**). Sendo assim, pode-se classificá-los como pós que apresentam dificuldade de escoamento e empacotamento pelo teste de IC > 20%, de acordo com Aulton & Taylor (2016) e Prista et al. (2003), e pelo teste de FH como pós de fluxo pobre (faixa 1,26 – 1,45) e muito pobre (> 1,50) conforme USP (2006) e Wells (2005). É provável que a mistura de celulose microcristalina e o dióxido de silício coloidal melhorem características de fluxo de pós, visto que são muito utilizados como material de enchimento e agente regulador de fluxo, respectivamente (PETRY et al., 1998).

No rendimento, o maior valor encontrado foi para o H2, no entanto sem significância estatística pela análise de DOE (**Anexo E**). Pode-se então, considerar que a presença desses agentes de secagem não influencia neste parâmetro.

Para análise de PFT foram obtidos os seguintes resultados, conforme **Tabela 25**:

**Tabela 25 - Análise de teor de polifenóis dos PSA de *J. pectoralis* Jaqc. por diferentes métodos. Resultados representados por  $\bar{x} \pm DP$  (CV%).**

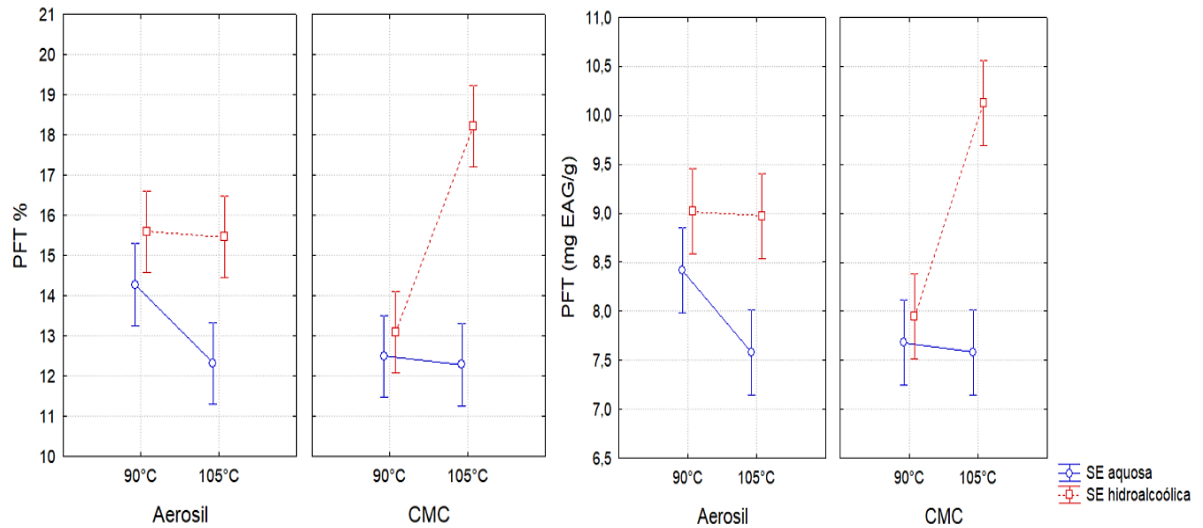
PSA	Método 2 (BRASIL, 2019a)	
	g%*	mg EAG/g**
A1	14,27 <sup>bcd</sup> ± 0,13 (0,9)	8,4 <sup>bcd</sup> ± 0,06 (0,7)
A2	12,32 <sup>d</sup> ± 0,82 (6,7)	7,6 <sup>d</sup> ± 0,35 (4,7)
A3	12,49 <sup>d</sup> ± 1,47 (11,8)	7,7 <sup>d</sup> ± 0,63 (8,2)
A4	12,28 <sup>d</sup> ± 0,14 (1,2)	7,6 <sup>d</sup> ± 0,06 (0,8)
H1	15,59 <sup>bc</sup> ± 0,44 (2,8)	9,0 <sup>b</sup> ± 0,19 (2,1)
H2	15,47 <sup>bc</sup> ± 0,05 (0,3)	9,0 <sup>bc</sup> ± 0,02 (0,2)
H3	13,09 <sup>cd</sup> ± 0,06 (0,5)	7,9 <sup>cd</sup> ± 0,03 (0,3)
H4	18,22 <sup>a</sup> ± 0,16 (0,9)	10,1 <sup>a</sup> ± 0,07 (0,7)

\*Gramas de sólidos solúveis por 100 g de extrato seco. \*\*Miligrama equivalente ácido gálico por grama de extrato seco.

Nota-se que para teor de PFT, através de teste de *Tukey*, os PSA A2, A3 e A4 foram os que apresentaram menor teor, já o PSA H4 foi o melhor resultado encontrado para esta variável. Observando a comparação dos fatores na **Figura 19** e pelos **Anexos F e G**, pode-se comprovar que a SE, bem como sua correlação com fatores temperatura e adjuvante, separadamente, foram os maiores interferentes para este resultado, onde o adjuvante CMC na SE hidroalcoólica se

mostrou mais eficiente para retenção desses compostos, quando aplicada maior temperatura de secagem.

**Figura 19 - Gráfico de correlação das secagens frente à adição de adjuvantes CMC e Aerosil® em diferentes temperaturas para determinação de teor de Polifenóis totais.**



Os seguintes resultados foram encontrados para teor de cumarina e umbeliferona (Tabela 26):

**Tabela 26 - Análise de teor de Cumarina e Umbeliferona após secagem por aspersão com diferentes temperaturas e adição de adjuvantes. Resultados representador por  $\bar{x}$  (CV%).**

PSA	Cumarina ( $\mu\text{g}/\text{mg}^*$ )	Umbeliferona ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )
<b>A1</b>	1,6546 <sup>d</sup> (1,3)	0,0738 <sup>d</sup> (6,0)
<b>A2</b>	1,7170 <sup>cd</sup> (1,3)	0,0773 <sup>d</sup> (5,8)
<b>A3</b>	1,7308 <sup>cd</sup> (1,9)	0,0608 <sup>e</sup> (4,7)
<b>A4</b>	1,6918 <sup>cd</sup> (3,3)	0,0710 <sup>de</sup> (0,9)
<b>H1</b>	3,3305 <sup>a</sup> (0,4)	0,2810 <sup>b</sup> (0,9)
<b>H2</b>	1,7837 <sup>c</sup> (1,1)	0,2481 <sup>c</sup> (1,6)
<b>H3</b>	2,8767 <sup>b</sup> (2,3)	0,3064 <sup>a</sup> (0,9)
<b>H4</b>	3,4176 <sup>a</sup> (0,5)	0,3030 <sup>a</sup> (2,0)

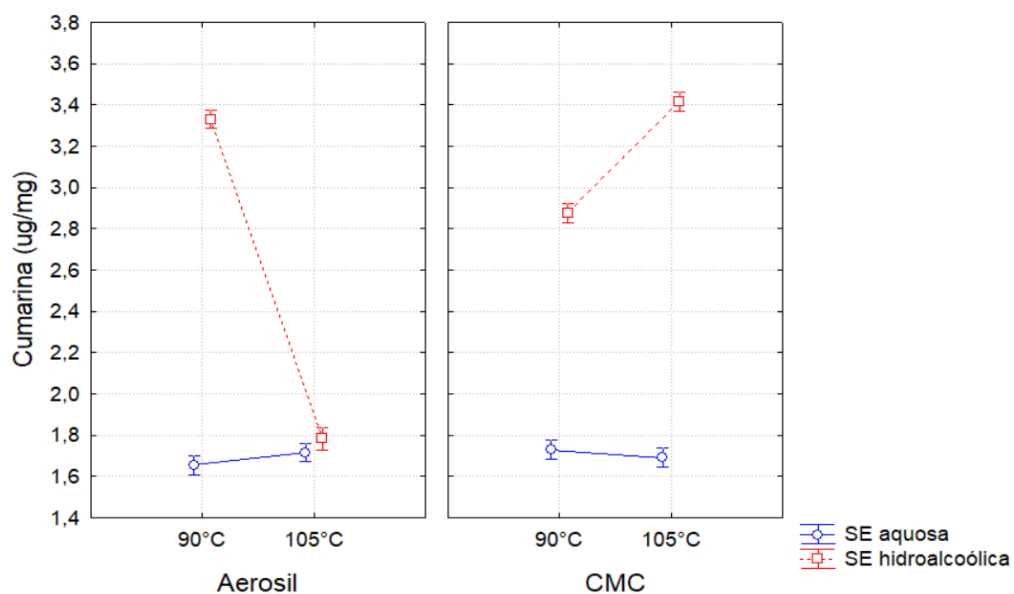
Médias com letras diferenciadas na mesma coluna diferem entre si, segundo teste de *Tukey* ( $p < 0,05$ ).

Para teor de cumarina e umbeliferona com o teste ANOVA (**Anexos H e I**) nota-se que todas as variáveis foram significantes estatisticamente, tanto isoladamente como correlacionadas, sendo a SE o maior interferente para ambas as variáveis dependentes. Através do teste de *Tukey* os melhores resultados foram encontrados na SE hidroalcoólica, indicando que a SE aquosa com adjuvantes não foi tão eficiente para extração de cumarina. O mesmo pôde ser observado anteriormente nas secagens sem auxílio destes.

Para cumarina as maiores concentrações do ativo foram observadas nas secagens H1 e H4, não diferindo entre si segundo teste de *Tukey*, indicando que os dois adjuvantes foram eficientes para preservação deste componente. Já para umbeliferona os melhores resultados foram para H3 e H4, ou seja, o uso do adjuvante CMC apresentou ser melhor para sua conservação.

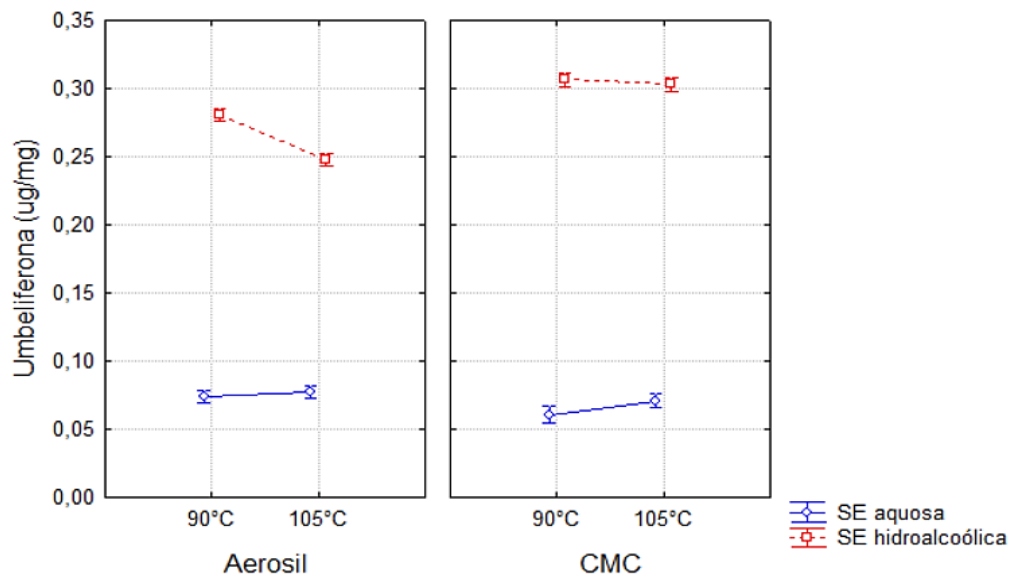
Assim, pode-se dizer que a correlação SE+temperatura+adjuvante é um fator importante para teor de cumarina (**Anexo H**), pois como pode ser observado na **Figura 20**, nota-se que o aumento da temperatura de secagem (105°C) diminuiu drasticamente o teor deste ativo no PSA oriundo da SE hidroalcoólica com adjuvante Aerosil® (H1), o inverso é observado para esta SE na presença de CMC (H4), onde o aumento da temperatura acaba sendo mais eficiente para conservação deste ativo. Já a SE aquosa demonstrou ser mais estável a variação de temperatura, independente do adjuvante utilizado.

**Figura 20 - Gráfico de correlação das secagens frente à adição de adjuvantes CMC e Aerosil® em diferentes temperaturas para determinação do teor de Cumarina.**



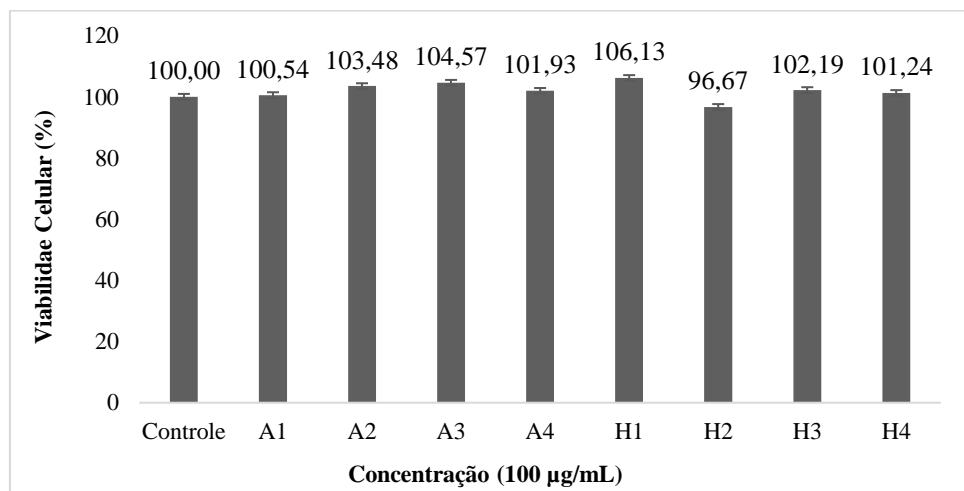
Diferentemente do visualizado para teor de cumarina, os resultados de teor de umbeliferona, em ambas SE, apresentaram ser mais estáveis frente mudança de temperatura (**Figura 21**), o qual foi um fator estatisticamente significante. No entanto o maior interferente, depois da SE, foi a correlação SE+adjuvante comprovando assim melhor eficiência do adjuvante CMC para as secagens com SE hidroalcoólica.

**Figura 21 – Gráfico de correlação das secagens frente à adição de adjuvantes CMC e Aerosil® em diferentes temperaturas para determinação do teor de Umbeliferona.**



Para análise de viabilidade celular, todos os PSA em estudo apresentaram avaliação celular satisfatória na concentração de 100 µg/mL como pode ser observado no **Gráfico 9**. Condizendo com resultados já encontrados anteriormente neste trabalho.

**Gráfico 9 - Avaliação celular dos PSA em secagem com adição de adjuvantes CMC e Aerosil® em diferentes temperaturas na concentração de 100 µg/mL.**



## 6. CONCLUSÃO

Através da caracterização inicial realizada na MPV da *Justicia pectoralis* Jacq. constatou-se que o material vegetal apresentou boa fluidez e bons resultados para testes de pureza, além de indicar que os dois solventes, água e mistura água:etanol 50% (v:v), utilizados foram eficazes para extração de constituintes e sólidos solúveis.

Em relação a caracterização das secagens, notou-se que, a adição de adjuvantes não influenciou da maneira esperada para melhora da fluidez e escoamento dos pós obtidos, assim como não beneficiou no aumento do rendimento, visto que melhores resultados foram encontrados nos extratos sem presença de adjuvantes, com 85,80 e 78,47% para ESA aquoso e hidroalcoólico, respectivamente. Mesmo após processo de secagem e adição de adjuvantes, foi possível constatar, através das análises de espectroscopia por FTIR, que as substâncias presentes se mantiveram estáveis.

Nas análises morfológicas dos ESA ficou evidente a diferença entre os tipos de solvente utilizados, sendo as características observadas no ESA hidroalcoólico, superfície lisa e uniforme, indicativos de melhor fluidez e processo mais rápido para formação das partículas.

Os testes antioxidantes apontaram melhores resultados pelo teste de ABTS, indicando que os ESA possuem em sua composição a presença de substâncias polares e apolares. Já os testes enzimáticos realizados não apresentaram resultados eficientes, indicando que a espécie em estudo não inibe as enzimas amilase e glicosidase. Também não foram evidenciadas atividade antimicrobiana do ESA para a cepa de *Staphylococcus aureus* em teste.

Sobre análises de ativos presentes na espécie, notou-se que o quantitativo de teor de PFT aumentou consideravelmente após processo de secagem e se manteve estável frente aos tratamentos realizados dentro dos planejamentos fatoriais. A mesma estabilidade diante dos tratamentos realizados foi observada para os marcadores químicos presentes, cumarina e umbeliferona, visto que os teores encontrados eram semelhantes, tanto nas secagens com adjuvante como sem a presença destes, com exceção para o extrato seco com adjuvantes oriundo da SE aquosa (PSA A1-A4), que apresentaram resultados inferiores a todas as secagens.

Em relação a viabilidade celular, nenhuma amostra, na concentração de 100 µg/mL, apresentou efeito citotóxicos para células da linhagem MRC-5, ou seja, as células continuaram viáveis.

Sendo assim, conclui-se através das estatísticas aplicadas, o processo de secagem favoreceu fatores importantes, como o aumento da concentração dos princípios ativos da

espécie em estudo, assim como manteve sua integridade. Também foi possível constatar que a adição de auxiliares de secagem, da maneira que foram testados, são dispensáveis para o processo de secagem, visto que os resultados encontrados não se diferenciaram muito do encontrado para extratos sem adição destes. Resultado interessante, pois a não adição de adjuvantes de secagem favorecem de forma econômica e prática a produção dos extratos secos.

Sugere-se melhor avaliação dos processos de secagem a fim de prosseguir com a otimização visando a obtenção das formas farmacêuticas sólidas, como granulados, comprimidos ou cápsulas, proveniente da espécie *Justicia pectoralis* Jacq.

## REFERÊNCIAS

- AGRA, M. F.; FREITAS, P. F.; BARBOSA-FILHO, J. M.. **Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil.** Revista Brasileira de Farmacognosia vol. 17, n. 1, p. 114–140, 2007.
- AHMED, S.A.; GOGAL JR., R. M.; WALSH, J. E. **A new rapid and simple non-radioactive assay to monitor and determine the proliferation of lymphocytes an alternative to [3H]thymidine incorporation assay.** Journal of immunological methods, v. 170, n. 2, p. 211-224, 1994.
- ALAMILLA-BELTRAN, L.; CHANONA-PEREZ, J. J.; JIMENEZ-APARICIO, A. R.; GUTIERREZ-LOPEZ, G. F.. **Description of morphological changes of particles along spray drying.** Journal of Food Engineering, v. 67, n. 1-2, p. 179-184, 2005.
- ALJAFF, P.; RASHEED, B. O.; OMER, T. A.. **A comparison between natural and synthetic food flavoring extracts using infrared spectra and optical activity.** Journal of Applied Physics, v. 5, n. 3, p. 1-6, 2013.
- ALLEN, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos.** 9. ed. Porto Alegre, RS: Artmed. 716 p. 2013.
- ANDRADE-CETTO, A.; BECERRA-JIMÉNEZ, J.; CÁRDENAS-VÁZQUEZ, R.. **Alfa-glucosidase-inhibiting activity of some Mexican plants used in the treatment of type 2 diabetes.** Journal of ethnopharmacology, v. 116, n. 1, p. 27-32, 2008.
- ANTONIO, G. D.; TESSER, C. D.; MORETTI-PIRES, R. O.. **Contribuições das plantas medicinais para o cuidado e a promoção da saúde na atenção primária.** Interface-Comunicação, Saúde, Educação, v. 17, p. 615-633, 2013.
- ARAÚJO, M. **Das ervas medicinais à fitoterapia.** São Paulo: Ateliê Editorial/Fapesp; 2002. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=lGinpTFBBFgC&oi=fnd&pg=PA19&dq=Das+ervas+medicinais+%C3%A0+fitoterapia&ots=GGLDgJMSEK&sig=x-H07wsb1E3dgr71yPAvnLRDW1A#v=onepage&q=Das%20ervas%20medicinais%20%C3%A0%20fitoterapia&f=false>. Acesso em: jun./2019.
- ARAÚJO, R. R.; TEIXEIRA, C. C. C.; FREITAS, L. A. P.. **The preparation of ternary solid dispersions of an herbal drug via spray drying of liquid feed.** Drying Technology, v. 28, n. 3, p. 412-421, 2010.
- AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de formas farmacêuticas.** 4.ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 855p. 2016.
- AWAD, R.; AHMED, F.; BOURBONNAIS-SPEAR, N.; MULLALLY, M.; TA, C. A.; TANG, A.; MERALI, Z.; MAQUIN, P.; CAAL, F.; CAL, V.; POVEDA, L.; VINDAS, P. S.; TRUDEAU, V. L.; ARNASON, J. T.. **Ethnopharmacology of Q'eqchi' Maya antiepileptic and anxiolytic plants: Effects on the GABAergic system.** Journal of Ethnopharmacol, v. 125, p. 257–264, 2009.



AZEREDO, H. M. C. de. **Encapsulação: aplicação à tecnologia de alimentos**. Alimentos e Nutrição Araraquara, v. 16, n. 1, p. 89-97, 2005.

BANSAL, Y.; SETHI, P.; BANSAL, G. **Coumarin: a potential nucleus for anti-inflammatory molecules**. Med Chem Res 22:3049–3060. 2013.

BLANK, A. F.; COSTA, A. G.; ARRIGONI-BLANK, M. F.; CAVALCANTI, S. C. H.; ALVES, P. B.; INNECCO, R.; EHLERT, P. A. D.; SOUSA, I. F.. **Influence of season, harvest time and drying on Java citronela (*Cymbopogon winterianus* Jowitt) volatile oil**. Rev Bras Farmacogn v.17, p.557-564. 2007.

BONOLI, M.; VERARDO, V.; MARCONI, E.; CABONI, M. F.; J. **Antioxidant phenols in barley (*Hordeum vulgare* L.) flour: comparative spectrophotometric study among extraction methods of free and bound phenolic compounds**. Food Chem. 52, 5195, 2004.

BOTT, R. F.; LABUZA, Ted P.; OLIVEIRA, W. P.. **Stability testing of spray-and spouted bed–dried extracts of *Passiflora alata***. Drying Technology, v. 28, n. 11, p. 1255-1265, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Documento irá orientar prescrição de fitoterápicos no Brasil**. 2016. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/memento-fitoterapico-estimula-uso-de-plantas-medicinais/219201/pop\\_up?\\_101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU\\_viewMode=print&\\_101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU\\_languageId=pt\\_BR](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/memento-fitoterapico-estimula-uso-de-plantas-medicinais/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=pt_BR)>. Acesso em: maio/2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopéia Brasileira**. 6. ed. Vol. I. Brasília: Anvisa, 2019a. 546p. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>> Acesso em: set/2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopéia Brasileira**. 6. ed. Vol. II - Monografias: Plantas Medicinais. Brasília: Anvisa, 2019b. 546p. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>> Acesso em: set/2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Decreto nº 5813, de 22 de junho de 2006a. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências (PNPMF)**. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2004-2006/2006/Decreto/D5813.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Decreto/D5813.htm)>. Acesso: junho/2019. Diário Oficial da União, 23 jun. 2006a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Portaria Interministerial nº 2960, de 9 de dezembro de 2008. Aprova o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e cria o Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/pri2960\\_09\\_12\\_2008.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/pri2960_09_12_2008.html)>. Acesso: junho/2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Portaria nº 971, de 3 de maio de 2006b. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde.** Diário Oficial da União, 4 mai. 2006b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC Nº 18, de 03 de abril de 2013. Dispõe sobre as boas práticas de processamento e armazenamento de plantas medicinais, preparação e dispensação de produtos magistrais e oficinais de plantas medicinais e fitoterápicos em farmácias vivas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).** Diário Oficial da União, 4 abr., 2013b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC Nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.** Disponível em: <[bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026\\_13\\_05\\_2014.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf)>. Acesso: junho/2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 338, de 6 de maio de 2004b. Aprova o Política Nacional de Assistência Farmacêutica.** Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338\\_06\\_05\\_2004.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338_06_05_2004.html)> Acesso: maio/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC Nº. 48 de 16 de março de 2004a. Aprova o regulamento técnico de medicamentos fitoterápico junto ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.** DOU. Diário Oficial da União, Poder Executivo, DF, Brasília, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Relação Nacional de Plantas Medicinais de interesse para o SUS (RENISUS).** Secretaria de Ciência e Insumos Estratégicos (SCTIE). Departamento da Assistência Farmacêutica (DAF). 2009a. Disponível: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/06/renisus.pdf>>. Acesso em: set/2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 886, de 20 de abril de 2010. Institui a Farmácia Viva no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).** Diário oficial da União, Brasil, DF, 22 abr., 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política nacional de práticas integrativas e complementares no SUS : atitude de ampliação de acesso.** Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2 ed., p. 96, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria 529, de 1 de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP).** Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, abr 11. Seção 1, p. 43-4. 2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Brasília: Ministério da Saúde. Série C. Projetos, Programas e Relatórios., 136 p., 2009b.

BRUNING, M. C. R.; MOSEGUI, G. B. G.; VIANNA, C. M. de M.. **A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu-Paraná: a visão dos profissionais de saúde.** *Ciência & saúde coletiva*, v. 17, p. 2675-2685, 2012.

BUNDESVEREINIGUNG Deutscher Apothekerverbände (Hrsg.). *Deutscher Arzneimittel – Codex*. Frankfurt: Govi; Stuttgart: Deutscher Apotheker, v.1, Codex – Probe 4,9, 1986.

CAMERON, C.; JACOB, A. S.; THOMAS, E. A.; LEVY, A. S.. **Preliminary investigations of the anti-asthmatic properties of the aqueous extract of *Justicia pectoralis* (Fresh Cut).** *The West Indian medical journal*, v. 64, n. 4, p. 320, 2015.

CANO, J. H.; VOLPATO, G.. **Herbal mixtures in the traditional medicine of Eastern Cuba.** *Journal of Ethnopharmacology*, v. 90, p. 293–316, 2004.

CAO, X. Q.; VASSEN, R.; SCHWARTZ, S.; JUNGEN, W.; TIETZ, F.; STÖEVER, D.. **Spray-drying of ceramics for plasma-spray coating.** *Journal of the European Ceramic Society*, v. 20, n. 14-15, p. 2433-2439, 2000.

CARDOSO, R. S.; GOMES, V. B.; GOMES, A. B.; BRASIL, A. R. L.; LEITE, S. F. S.; FONSECA, S. G. C.; ROMERO, N. R.; AGUIAR, W. R.; MAGALHÃES, K. N.; SÀ, K. M.; GUARNIZ, W. A. S.; BANDEIRA, M. A. M.. **Farmácias Vivas: caracterização de marcadores químicos ativos para avaliação da qualidade da matéria-prima, intermediário e fitoterápico à base de cidreira (*Lippia alba*), Quimiotipo II .** *Com. Ciências Saúde*, v. 28, n. 1, p. 36-39, 2017.

CARNEIRO, H. C.; TONON, R. V.; GROSSO, C. R.; HUBINGER, M. D.. **Encapsulation efficiency and oxidative stability of flaxseed oil microencapsulated by spray drying using different combinations of wall materials.** *Journal of food engineering*, v. 115, n. 4, p. 443-451, 2013.

CARR, 1965. R.L. Carr. **Evaluating flow properties of solids.** *Chemical Engineering* 72, 1965. 163–168 p.

CARVALHO, A. C.; BALBINO, E. E.; MACIEL, A.; PERFEITO, J. P. **Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil.** *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18, n. 2, p. 314-319, 2008.

CARVALHO, M.; CAIXETA, G. A. B.; LIMA, A. R. S.; TEÓFILO, M. N. G.; DE MELO CRUVINEL, W.; GOMES, C. M., FLEURY, L. F. F.; DE PAULA, J. A. M.; AMARAL, V. C. S.. **Assessing the safety of using the dry extract of *Justicia pectoralis* Jacq.(Acanthaceae) during pregnancy of Wistar rats.** *Journal of Ethnopharmacology*, p. 113618, 2020.

CASSOLA, F.; DA SILVA, M. H. R.; BORGHI, A. A.; LUSA, M. G.; SAWAYA, A. C. H. F.; GARCIA, V. L.; MAYER, J. L. S. **Morphoanatomical characteristics, chemical profiles, and antioxidant activity of three species of *Justicia* L. (Acanthaceae) under different growth conditions.** *Industrial crops and products*, v. 131, p. 257-265, 2019.

CHANFRAU, C. J. E. R.; FERRADA, T. C. R.. **Harvest time influences on coumarin and umbelliferone.** *Revista Cubana de Farmacia*, v. 48, n. 2, p. 477-485, 2014.

CHANFRAU, J. E. R.; HERNÁNDEZ, O. D. L., APAN, J. M. G. **Method for coumarin quantification in dry extracts from *Justicia pectoralis* Jacq.** *Rev Cub Plantas Med* 13(3) Jul.–Sept.: 0–0. 2008.

CORTÉS-ROJAS, D. F.; OLIVEIRA, W. P. **Physicochemical properties of phytopharmaceutical preparations as affected by drying methods and carriers.** *Drying Technology*, v. 30, n. 9, p. 921-934, 2012.

COUTO, R. O.; MARTINS, F. S.; CHAUL, L. T.; CONCEIÇÃO, E. C.; FREITAS, L. A. P.; BARA, M. T. F.; PAULA, J. R.. **Spray drying of *Eugenia dysenterica* extract: effects of in-process parameters on product quality.** *Revista brasileira de Farmacognosia*, v. 23, n. 1, p. 115-123, 2013.

CUNHA, S.; IUNES, C. E. M.; OLIVEIRA, C. C.; SANTANA, L. L. B.. **Síntese de ácidos cumarino-3-carboxílicos e sua aplicação na síntese total da aiapina, cumarina e umbeliferona.** *Química Nova*, v.38, n.8, 1125-1151. 2015.

DANTAS, D.; PASQUALI, M. A.; CAVALCANTI-MATA, M.; DUARTE, M. E.; LISBOA, H. M.. **Influence of spray drying conditions on the properties of avocado powder drink.** *Food chemistry*, v. 266, p. 284-291, 2018.

DE VRIES, J. X.; TAUSCHER, B.; WURZEL, G. **Constituents of *Justicia pectoralis* Jacq. 2. gas chromatography/mass spectrometry of simple coumarins, 3-phenylpropionic acids and their hydroxy and methoxy derivatives.** *Biomedical & environmental mass spectrometry*, v. 15, n. 8, p. 413-417, 1988.

DO CARMO, E. L.; DE BARROS FERNANDES, R. V.; BORGES, S. V.. **Microencapsulação por spray drying, novos biopolímeros e aplicações na tecnologia de alimentos.** *The Journal of Engineering and Exact Sciences*, v. 1, n. 2, p. 30-44, 2015.

EL-GIZAWY, S. A.; OSMAN, M. A.; ARAFA, M. F.; EL MAGHRABY, G. M.. **Aerosil as a novel co-crystal co-former for improving the dissolution rate of hydrochlorothiazide.** *International journal of pharmaceutics*, v. 478, n. 2, p. 773-778, 2015.

ESTEVINHO, B. N.; ROCHA, F.; SANTOS, L.; ALVES, A. **Microencapsulation with chitosan by spray drying for industry applications—A review.** *Trends in food science & technology*, v. 31, n. 2, p. 138-155, 2013.

FALZON, C. C.; BALABANOVA, A. **Phytotherapy: An introduction to herbal medicine.** *Primary Care: Clinics in Office Practice*, v. 44, n. 2, p. 217-227, 2017

FAVARO-TRINDADE, C. S.; PINHO, S. C.; ROCHA, G. A. **Review: microencapsulation of food ingredients.** *Brazilian Journal of Food Technology*, v. 11, n. 2, p. 103-109, 2008.

FERRARI, C. C.; RIBEIRO, C. P.; AGUIRRE, J. M. de. **Secagem por atomização de polpa de amora-preta usando maltodextrina como agente carreador.** *Brazilian Journal of Food Technology*, v. 15, n. 2, p. 157-165, 2012.

FERREIRA, D. dos. S. **Influência das condições edafoclimáticas de cultivo nas características farmacognósticas da *Justicia pectoralis***. Trabalho de Conclusão de Curso, Farmácia, Universidade Federal do Amazonas. 52f. 2018.

FERREIRA, S.; MALACRIDA, C. R.; TELIS, V. R. N.. **Influence of emulsification methods and use of colloidal silicon dioxide on the microencapsulation by spray drying of turmeric oleoresin in gelatin-starch matrices**. The Canadian Journal of Chemical Engineering, v. 94, n. 11, p. 2210-2218, 2016.

FONSECA, F. N. **Desenvolvimento tecnológico de fitoproduto a partir de *Justicia pectoralis* – Chambá: Obtenção de extrato seco padronizado (CLAE – DAD) e avaliação farmacológica**. Dissertação (Mestrado em Ciências farmacêuticas) - Departamento Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. 130f. 2009.

FONSECA, F. N.; LEAL, L. K. A. M.. **Gastroprotective and microbial effects of standardized extract of *Justicia pectoralis***. In: XXII Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. Bento Gonçalves, Alves, Rio Grande do Sul. 2012.

FONSECA, F. N.; SILVA, A. H.; LEAL, L. K. A. M. ***Justicia pectoralis* Jacq., Acanthaceae: preparation and characterization of the plant drug including chromatographic analysis by HPLC-PDA**. Brazilian Journal of Pharmacognsy, 20(6):871–877. 2010.

FUMAGALI, E.; G. R. A. C.; MACHADO, M. de F. P. S.; VIDOTI, G. J.; OLIVEIRA, A. J. B. de.. **Produção de metabólitos secundários em cultura de células e tecidos de plantas: o exemplo dos gêneros *Tabernaemontana* e *Aspidosperma***. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 18, n. 4, p.627-641, 2008.

GALLO, L.; LLABOT, J. M.; ALLEMANDI, D.; BUCALÁ, V.; PIÑA, J.. **Influence of spray-drying operating conditions on *Rhamnus purshiana* (Cáscara sagrada) extract powder physical properties**. Powder Technology, v. 208, n. 1, p. 205-214, 2011.

GARCIA-SALAS, P.; MORALES-SOTO, A.; SEGURA-CARRETERO, A.; FERNÁNDEZ-GUTIÉRREZ, A.. **Phenolic-compound-extraction systems for fruit and vegetable samples**. Molecules, v. 15, n. 12, p. 8813-8826, 2010.

GENWALI, G. R.; ACHARYA, P. P.; RAJBHANDARI, M.. **Isolation of gallic acid and estimation of total phenolic content in some medicinal plants and their antioxidant activity**. Nepal Journal of Science and Technology, v. 14, n. 1, p. 95-102, 2013.

GEORGETTI, S. R.; CASAGRANDE, R.; SOUZA, C. R. F.; OLIVEIRA, W. P.; FONSECA, M. J. V.. **Spray drying of the soybean extract: effects on chemical properties and antioxidant activity**. LWT-Food Science and Technology, v. 41, n. 8, p. 1521-1527, 2008.

GRAHAM, V. A. **Delimitation and infra-generic classification of *Justicia* (Acanthaceae)**. Kew Bulletin, v. 43, n. 4, p. 551-624, 1988.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 12 ed. 1151 p. 2011.

- HASENCLEVER, L.; PARANHOS, J.; COSTA, C. R.; CUNHA, G.; VIEIRA, D.. **The Brazilian phytotherapies industry: challenges and opportunities**. *Ciencia & saude coletiva*, v. 22, p. 2559-2569, 2017.
- HAUSNER, H.H. **Friction conditions in a mass of metal powder**. *International Journal of Powder Metallurgy*, 3 (4), p.7–13. 1967.
- HELGASON, C. D.; MILLER, C. L. **Basic Cell Culture Protocols**. 3 ed. Humana Press. v. 1, 2005.
- IOELOVICH, M.. **Study of fractal dimensions of microcrystalline cellulose obtained by the spray-drying method**. *Fractal and Fractional*, v. 3, n. 1, p. 3, 2019.
- JELASSI, A.; CHERAIEF, I.; HAMZA, M.A.; JANNET, H.B. **Chemical composition and characteristic profiles of seed oils from three Tunisian *Acacia* species**. *Journal of Food Composition and Analysis*, v.33, p.49-54. 2014.
- JOSEPH, H.; GLEYE, J.; MOULIS, C.; FOURASTE, I.; STANISLAS, E. ***O*-methoxylated *C*-glycosylflavones from *Justicia pectoralis***. *J Nat Prod* 51: 804-805. 1988.
- KIM, D. O.; LEE, K. W.; LEE, H. J.; LEE, C. Y. **Vitamin C equivalent antioxidant capacity (VCEAC) of phenolic phytochemicals**. *Journal of Agricultural and food chemistry*, v. 50, n. 13, p. 3713-3717, 2002.
- KWON, Y.I.; APOSTOLIDIS, E.; SHETTY, K.. **Inhibitory potential of wine and tea against  $\alpha$ -glucosidase for management of hyperglycemia linked to type 2 diabetes**. *Journal of Food Biochemistry*, v. 32, p. 15-31. 2006.
- KOSTOVA, I. **Synthetic and Natural Coumarins as Cytotoxic Agents**. *Current Medicinal Chemistry*, v. 5, p. 29-46. 2005.
- LAVOIE, F.; CARTILIER, L.; THIBERT, R. **New methods characterizing avalanche behavior to determine powder flow**. *Pharmaceutical research*, v. 19, n. 6, p. 887-893, 2002.
- LEAL, L. K. A. M.; FERREIRA, A. A. G.; BEZERRA, G. A.; MATOS, F. J. A.; VIANA, G. S. B.. **Antinociceptive, anti-inflammatory and bronchodilator activities of Brazilian medicinal plants containing coumarin: a comparative study**. *Journal Ethnopharmacol* 70: 151-159. 2000.
- LEAL, L. K. A. M.; SILVA, A. H.; DE BARROS VIANA, G. S.. ***Justicia pectoralis*, a coumarin medicinal plant have potential for the development of antiasthmatic drugs?**. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 27, n. 6, p. 794-802, 2017.
- LINDEN, R.; ORTEGA, G. G.; PETROVICK, P. R.; BASSANI, V. L.. **Response surface analysis applied to the preparation of tablets containing a high concentration of vegetable spray-dried extract**. *Drug development and industrial pharmacy*, v. 26, n. 4, p. 441-446, 2000.
- LINHARES, J. H. **Avaliação da eficácia terapêutica do xarope composto por *Justicia pectoralis*, *Plectranthus amboinicus* e *Mentha arvensis* na asma**. Dissertação (Mestrado em

Cirurgia) Faculdade de Medicina, Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. 85 f. 2012.

LINO, C. S.; TAVEIRA, M. L.; VIANA, G. S. B.; MATOS, F. J. A. **Analgesic and antiinflammatory activities of *Justicia pectoralis* Jacq. and its main constituents: coumarin and umbelliferone.** *Phytother Res* 11:211–215. 1997.

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

LIZCANO, L. J.; BAKKALI, F.; RUIZ-LARREA, M. B.; RUIZ-SANZ, J. I.. **Antioxidant activity and polyphenol content of aqueous extracts from Colombian Amazonian plants with medicinal use.** *Food Chem* 119: 1566-1570. 2010.

LOCKLEAR, T. D.; DOYLE B. J.; SANCHEZ, A. P.; LAURITO-GOMEZ, J.; BRENES J. C.; HUANG, Y.; MAHADY, G. B. **Alternative therapies for PMS and dysmenorrhea from Central America: *Justicia pectoralis* Jacq.: Mechanisms of action.** *The FASEB Journal.* v.21, n. 5. p. A436. 2007.

LOCKLEAR, T. D.; HUANG, Y.; FRASOR, J; DOYLE, B. J.; PEREZ, A.; GOMEZ-LAURITO, J.; MAHADY, G. B.. **Estrogenic and progestagenic effects of extracts of *Justicia pectoralis* Jacq., an herbal medicine from Costa Rica used for the treatment of menopause and PMS.** *Maturitas* 66:315–322. 2010.

LONGHINI, R.; RAKSA, S. M.; OLIVEIRA, A. C. P.; SVIDZINSKI, T. I.; FRANCO, S. L. Obtenção de extratos de própolis sob diferentes condições e avaliação de sua atividade antifúngica. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 3, p. 388-95, 2007.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A.. **Plantas medicinais do Brasil: nativas e exóticas.** Nova Odessa: Instituto Plantarum de Estudos da Flora. 2. Ed. 2008. Disponível em: <<https://docplayer.com.br/5517689-Plantas-medicinais-no-brasil-nativas-e-exotica.html>> Acesso em: maio/2019

MACRAE, W. D.; TOWERS, G. H. N.. ***Justicia pectoralis*: a study of the basis for its use as a hallucinogenic snuff ingredient.** *J Ethnopharmacol* 12: 93–111. 1984.

MADENE, A.; JACQUOT, M.; SCHER, J.; DESOBRY, S.. **Flavour encapsulation and controlled release—a review.** *International Journal of Food Science & Technology*, v. 41, n. 1, p. 1-21, 2006.

MARINHO, J. de S.. **Desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas contendo alto teor de produto seco por aspersão de frutos de *Libidibia ferrea* Mart.** 2016. 106f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2016.

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..

MASCHEN, R.; PEREIRA, C. C.; OLIVEIRA, J. P.; PRADO, A. R.. **Controle de qualidade das folhas de *Ginkgo biloba* L. comercializadas para decocção e infusão.** Revista Sapiencia–PIO XII, n.12, 2013.

MASISI, K.; BETA, T.; MOGHADASIAN, M. H.. **Antioxidant properties of diverse cereal grains: A review on in vitro and in vivo studies.** Food chemistry, v. 196, p. 90-97, 2016.

MATTÉ, G. M.; ROSA, S. **A tecnologia da microencapsulação através das microesferas de quitosana.** Revista Iberoamericana de polímeros, v. 14, n. 5, p. 206-218, 2013.

MATOS, F. J. de A. **Plantas medicinais: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no nordeste do Brasil.** Fortaleza: Imprensa Universitária - UFC., 3. ed., 394p., 2000.

MATOS, F. J. de A. **Farmácias Vivas: sistema de utilização de plantas medicinais projetado para pequenas comunidades.** Fortaleza: Imprensa Universitária - UFC, 4. ed., 267p. 2002.

MELO, A. C.; COTA, B. B., DE OLIVEIRA, A. B.; BRAGA, F. C.. **HPLC quantitation of kaurene diterpenes in *Xylopi* species.** Fitoterapia, v. 72, p. 40-45, 2001.

MOLYNEUX, P. **The use of the stable free radical diphenyl picryl-hydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity.** Songklanakarin Journal of Science and Technology, Thailand, v. 26, n. 2, p. 211-218, mar./apr. 2004.

MORENO, E.; VALERO, M.; HERRERA, P. **El uso de plantas mágicas y medicinales por las parteras tradicionales cubanas.** Fontqueria vol. 39, p. 219–241, 1994.

MOURA, C. T. M.; BATISTA-LIMA, F. J.; BRITO, T. S., SILVA, A. A. V.; FERREIRA, L. C.; ROQUE, C. R.; ARAGÃO, K. S.; HAVT, A.; FONSECA, F. N.; LEAL, L. K. A. M.; MAGALHÃES, P. J. C.. **Inhibitory effects of a standardized extract of *Justicia pectoralis* in an experimental rat model of airway hyper-responsiveness.** Journal of Pharmacy and Pharmacology, v. 69, n. 6, p. 722-732, 2017.

NACZK, M.; SHAHIDI, F. **Extraction and analysis of phenolics in food.** Journal of Chromatography A., 1054:95-111. 2004.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. **Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010.** J. Nat. Prod. v.75, p. 311–335. 2012.

NIJDAM, J. J.; LANGRISH, T. A. G.. **The effect of surface composition on the functional properties of milk powders.** Journal of Food Engineering, v. 77, n. 4, p. 919-925, 2006.

NILES, A. L.; MORAVEC, R. A.; RISS, T. L. **Update on in vitro cytotoxicity assays for drug development.** Expert opinion on drug discovery, v. 3, n. 6, p. 655-669, 2008.

NUNES, G. L.; DA SILVA, T. M.; HOLKEM, A. T.; SCHLEY, V.; DE MENEZES, C. R.. **Microencapsulação de culturas probióticas: princípios do método de spray drying.** Ciência e Natura, v. 37, n. 5, p. 132-141, 2015.



NUNES, T. R. DE S.; CORDEIRO, M. F.; BESERRA, F. G.; SOUZA, M. L. DE; SILVA, W. A. V. DA; FERREIRA, M. R. A.; SOARES, L. A. L.; COSTA-JUNIOR S. D.; CAVALCANTI, I. M. F.; PITTA, M. G. DA R.; PITTA, I. DA R.; RÊGO, M. J. B DE M. **Organic Extract of *Justicia pectoralis* Jacq. Leaf Inhibits Interferon-Secretion and Has Bacteriostatic Activity against *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*.** Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. v. 2018.

OLIVEIRA, A. F. M.; ANDRADE, L. de H. C.. **Caracterização morfológica de *Justicia pectoralis* Jacq. e *J. gendarussa* Burm. F. (Acanthaceae).** Acta 51 Amazonica, [s.l.], v. 30, n. 4, p.569-569, dez. 2000.

OLIVEIRA, A. F. M.; XAVIER, H. S.; SILVA, N. H.; ANDRADE, L. H. C. **Screening Cromatográfico de Acanthaceae Medicinais: *Justicia pectoralis* Jacq. e *J. gendarussa* Burm.** Rev Bras Plant Med, Botucatu 3(1):37–41. 2000.

OLIVEIRA, O. W.; PETROVICK, P. R. **Secagem por aspersão (spray drying) de extratos vegetais: bases e aplicações.** Revista Brasileira de Farmacognosia. São Paulo, SP. Vol. 20, n. 4 (Ago./Set. 2010), p. 641-650. 2010.

OLIVEIRA, W. P.; BOTT, R. F.; SOUZA, C. R. **Manufacture of standardized dried extracts from medicinal Brazilian plants.** Drying Technology, v. 24, n. 4, p. 523-533. 2006.

PACHÚ, C. O. **Processamento de plantas medicinais para obtenção de extratos secos e líquidos.** Dissertação (Doutorado em Engenharia de Processos). 102f. Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências e Tecnologia, Campina Grande, 2007.

PAGLARINI, C. D. S.; SILVA, F. S. D.; PORTO, A. G.; PIASSON, D.; SANTOS, P. D.. **Histerese das isotermas de sorção da polpa de manga (*Mangifera indica* L.) variedade manteiga.** Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental, v. 17, n. 3, p. 299-305, 2013.

PANG, S. F.; YUSOFF, M. M.; GIMBUN, J.. **Assessment of phenolic compounds stability and retention during spray drying of *Orthosiphon stamineus* extracts.** Food Hydrocolloids, v. 37, p. 159-165, 2014.

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.

PARRA, A. L.; YHEBRA, R. S.; SARDIÑAS, I. G.; BUELA L. I.. **Comparative study of the assay of *Artemia salina* L. and the estimate of the medium lethal dose (LD50 value) in mice, to determine oral acute toxicity of plant extracts.** Phytomedicine v.8, p. 395–400. 2001.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S; VYVYAN, J. R.. **Introdução à espectroscopia.** 2. ed. São Paulo, SP: Cengage Learning, 733 p. 2015. Disponível em: <[https://issuu.com/cengagebrasil/docs/9788522123384\\_introducao\\_espectrosc](https://issuu.com/cengagebrasil/docs/9788522123384_introducao_espectrosc)>. Acesso em: junho/2020.

PEREIRA, F. G. F.; MATIAS, E. O.; CEATANO, J. A.; LIMA, F. E. T.. **Segurança do paciente e promoção da saúde: uma reflexão emergente**. Revista Baiana Enfermagem, v.29 n.3, p.271-7. 2015.

PEREIRA, K. C.; FERREIRA, D. C. M.; ALVARENGA, G. F.; PEREIRA, M. S. S.; BARCELOS, M. C. S.; COSTA, J. M. G. D. **Microencapsulação e liberação controlada por difusão de ingredientes alimentícios produzidos através da secagem por atomização: revisão**. Brazilian Journal of Food Technology, v. 21, 2018.

PERES, C. M.; CURI, R. **Como cultivar células**. Rio de Janeiro: INCQS/Fiocruz, 2008. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 283 p. 2005.

PÉREZ-JIMÉNEZ, J.; ARRANZ, S.; TABERNERO, M.; DÍAZ-RUBIO, M. E.; SERRANO, J.; GOÑI, I.; SAURA-CALIXTO, F. **Updated methodology to determine antioxidant capacity in plant foods, oils and beverages: Extraction, measurement and expression of results**. Food Research International, v. 41, n. 3, p. 274-285, 2008.

PÉREZ-JIMÉNEZ, J.; SAURA-CALIXTO, F. **Effect of solvent and certain food constituents on different antioxidant capacity assays**. Food Research International. v. 39, n. 7, p. 791-800. 2006.

PETRY, R. D.; SOUZA, T. P. D.; SILVA, F. A. D.; HEBERLE, G.; SILVA, W. B. D.; FLECK, J. D.; BASSANI, V. L.; GONZÁLEZ 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. Porto Alegre, RS. Vol. 14, n. 1/2 (jan./dez. 1998), p. 13-19, 1998.

POURSHOURI, P.; SHABANPOUR, B.; RAZAVI, S. H.; JAFARI, S. M.; SHABANI, A.; AUBOURG, S. P.. **Oxidative stability of Spray-Dried Microencapsulated fish oils with different wall materials**. Minerva Biotecnologica, v. 25, n. 2, p. 113-21, 2013.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R.; LOBO, J. S.. **Tecnologia farmacêutica**. Lisboa, Portugal: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.

PROFICE, S. R.; KAMEYAMA, C.; CÔRTEZ, A. L. A.; BRAZ, D. M.; INDRIUNAS, A.; VILAR, T.; PESSOA, C.; EZCURRA, C.; WASSHAUSEN, D.. **Acanthaceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. 2015. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB21673>>. Acesso em: maio/2019.

QUEK, S. Y.; CHOK, N. K.; SWEDLUND, P. **The physicochemical properties of spray-dried watermelon powders**. Chemical Engineering and Processing: Process Intensification, v. 46, n. 5, p. 386-392, 2007.

RAHMAN, M. A.; MOSSA, J. S.; AL-SAID, M. S.; AL-YAHYA, M. A.. **Medicinal plant diversity in the flora of Saudi Arabia 1: a report on seven plant families**. Fitoterapia 75: 149–161. 2004.

RAMESH, B.; PUGALENDI, K. V.. **Antihyperglycemic effect of umbelliferone in streptozotocin-diabetic rats**. J Med Food 9(4):562–566. 2006.

RAMIRES, E. C.; MEGIATTO JR., J. D.; GARDRAT, C.; CASTELLAN, A.; FROLLINI, E.. **Biocompósitos de matriz glioxal-fenol reforçada com celulose microcristalina**. *Polímeros*, v. 20, n. 2, p. 126-133, 2010.

RANKELL, A. S.; LIEBERMAN, H. Á.; SCHIFFMAN, R. F. Secagem. *In*: Lachman, L.; Lieberman, H. A.; Kanig, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Vol 1. Lisboa: Calouste Gulbenkian, p. 83-112. 2001.

RÉ, M. I. **Formulating drug delivery systems by spray drying**. *Drying Technology*, v. 24, n. 4, p. 433-446, 2006.

RE, R.; PELLEGRINI, N.; PROTEGGENTE, A.; PANNALA, A.; YANG, M.; RICE-EVANS, C. **Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay**. *Free radical biology and medicine*, v. 26, n. 9-10, p. 1231-1237, 1999.

ROCHA, L. O.; SOARES, M. M. S. R.; CORRÊA, C. L. **Análise da contaminação fúngica em amostras de *Cassia acutifolia* Delile (sene) e *Peumus boldus* (Molina) Lyons (boldo-do-Chile) comercializadas na cidade de Campinas, Brasil**. *Revista brasileira de ciências farmacêuticas*, v. 40, n. 4, p. 521-527, 2004.

ROHMAN, A.; ERWANTO, Y.; MAN, Y. B. C. **Analysis of pork adulteration in beef meatball using Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy**. *Meat Science*, v. 88, n. 1, p. 91-95, 2011.

SAMPAIO, R. D. C. A.; COSTA, R. S. DA; SOUZA, C. R. F. DE; JÚNIOR, A. P. D.; RIBEIRO-COSTA, R. M.; COSTA, C. E. F. DA; OLIVEIRA, W. P. DE; CONVERTI, A.; JÚNIOR, J. O. C. S.. **Thermal characterization of *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verl. dry extracts obtained by spray dryer**. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 123, n. 3, p. 2469-2475, 2015.

SANTOS, M. G; FONSECA, S. G. C.. **Farmácias vivas**. *In*: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Práticas integrativas e complementares, plantas medicinais e fitoterapia na atenção básica. Brasília: Ministério da Saúde. Série A. Normas e Manuais Técnicos, Cadernos de Atenção Básica, n. 31, p. 98-111, 2012.

SEN, S. CHAKRABORTY, R.; BIPLAB, B.. **Challenges and opportunities in the advancement of herbal medicine: India's position and role in a global context**. *Journal of Herbal Medicine*. v.1, p. 67- 75. 2011.

SEN, S.; CHAKRABORTY, R.; SRIDHAR, C.; REDDY YSR, De B.. **Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: current status and future prospect**. *Int J Pharma Sci Rev Res*, 3:91–100. 2010.

SHARAPIN, N.; ROCHA, L. M.; CARVALHO, E. S.; LÚCIO, E. M. R. A. **Fundamentos de tecnologia de produtos fitoterápicos**. Santafé de Bogotá: Cytel, p.284. 2000.

SILVA, A. H. **Contribuições ao desenvolvimento de fitoterápico a partir de *Justicia pectoralis* (chambá) para o tratamento da asma: otimização, caracterização e atividade**

**anti-inflamatória.** Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. 132 f. 2018.

SILVA, F. A. da. **Avaliação tecnológica e atividade antioxidante de produtos secos por spray-drying de *Ilex paraguariensis* A. St. Hil. – Aquifoliaceae (erva-mate).** 243f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2007.

SILVA, P. T. DA; FRIES, L. L. M.; MENEZES, C. R. DE; HOLKEM, A. T.; SCHWAN, C. L.; WIGMANN, É. F.; BASTOS, J. DE O.; SILVA, C. DE B. DA.. **Microencapsulation: concepts, mechanisms, methods and some applications in food technology.** Ciência Rural, v. 44, n. 7, p. 1304-1311, 2014.

SILVA, R. S.; SANTOS, C. D. L.; MAR, J. M.; KLUCZKOVSKI, A. M.; FIGUEIREDO, J. D. A.; BORGES, S. V.; BAKRY, A. M.; SANCHES, E. A.; CAMPELO, P. H. **Physicochemical properties of tucumã (*Astrocaryum aculeatum*) powders with different carbohydrate biopolymers.** LWT, v. 94, p. 79-86, 2018.

SILVEIRA, D.; PRIETO-GARCIA, J. M.; BOYLAN, F.; ESTRADA, O.; FONSECA-BAZZO, Y. M.; JAMAL, C. M.; MAGALHÃES, P. O.; PEREIRA, E. O.; TOMCZYK, M.; HEINRICH, M. **COVID-19: Is there evidence for the use of herbal medicines as adjuvant symptomatic therapy?** Frontiers in Pharmacology, v. 11, p. 1479, 2020.

SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMAN, G.; PALAZZO DE MELO, J.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. (org.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento.** 6. ed. Porto Alegre: UFRGS, Ed. Universidade Federal de São Carlos. 1102 p. 2007.

SOCRATES, G. **Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies: Tables and Charts.** 3 ed., West Sussex: John Wiley & Sons, 2001.

SPANIOL, B. **Comparação do comportamento compressional de granulado contendo produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* L. entre máquinas de comprimir alternativa e rotativa.** 137f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2007.

STANIFORTH, J. Fluxo de Pós. *In:* Aulton ME. **Delineamento de formas farmacêuticas.** Porto Alegre: Artmed, Cap. 14, p.208-221, 2005.

SUBRAMANIAN, R.; ASMAWI, M. Z.; SADIKUN, A. **In vitro  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase enzyme inhibitory effects of *Andrographis paniculata* extract and andrographolide.** Acta Biochim Pol, v. 55, n. 2, p. 391-398, 2008.

SUCUPIRA, N. R.; SILVA, A. B. da; PEREIRA, G.; COSTA, J. N. da. **Métodos para determinação da atividade antioxidante de frutos.** Journal of Health Sciences, v. 14, n. 4, 2015.

SUMMERS, M. Pós e grânulos. *In:* Aulton, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas.** Porto Alegre: Artmed. p. 365-368. 2005.

TELANG, A. M.; THORAT, B. N. **Optimization of process parameters for spray drying of fermented soy milk.** *Drying Technology*, v. 28, n. 12, p. 1445-1456, 2010.

TENE, V.; MALAGÓN, O.; FINZI, P. V.; VIDARI, G.; ARMIJOS, C.; ZARAGOZA, T. **An ethnobotanical survey of medicinal plants used in Loja and Zamora-Chinchi, Ecuador.** *Journal of Ethnopharmacology*, v. 111, n. 1, p. 63–81, 2007.

TOLEDO, A. C. O.; HIRATA, L. L.; BUFFON, M. D. C. M.; MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G.. **Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica.** *Revista Lecta, Bragança Paulista*, v.21 n.1/2, p. 7-13. 2003.

TOLOSA, L.; DONATO, M. T.; GÓMEZ-LECHÓN, M. J.. General cytotoxicity assessment by means of the MTT assay. *In: Protocols in In Vitro Hepatocyte Research.* Humana Press, New York, NY. p. 333-348. 2015.

TOLUN, A.; ALTINTAS, Z.; ARTIK, N.. **Microencapsulation of grape polyphenols using maltodextrin and gum arabic as two alternative coating materials: Development and characterization.** *Journal of biotechnology*, v. 239, p. 23-33, 2016.

TONON, R. V.; BRABET, C.; HUBINGER, M. D. **Influence of process conditions on the physicochemical properties of açai (*Euterpe oleraceae* Mart.) powder produced by spray drying.** *Journal of food engineering*, v. 88, n. 3, p. 411-418, 2008.

TRUEBA, G. P.; MARTÍNEZ, R. R.; RUIZ, Z. P.; CHANFRAU, J. R.. **Evaluación de la actividad antioxidante de *Justicia pectoralis* Jacq.** *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, v. 20, n. 1, p. 30-33, 2001.

TURCHIULI, C.; FUCHS, M.; BOHIN, M.; CUVELIER, M. E.; ORDONNAUD, C.; PEYRAT-MAILLARD, M. N.; DUMOULIN, E. **Oil encapsulation by spray drying and fluidised bed agglomeration.** *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, v. 6, n. 1, p. 29-35, 2005.

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* n.15: p.243-249. 2005.

VASCONCELOS, J. F.; TEIXEIRA, M. M.; BARBOSA-FILHO, J. M.; AGRA, M. F.; NUNES, X. P.; GIULIETTI, A. M.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, R.; SOARES, M. B. P. **Effects of umbelliferone in a murine model of allergic airway inflammation.** *Eur. J. Pharmacol* 609:126–131. 2009.

VENÂNCIO, E. T.; ROCHA, N. F.; RIOS, E. R.; FEITOSA, M. L.; LINHARES, M. I.; MELO, F. H.; MATIAS, M. S.; FONSECA, F. N.; SOUSA, F. C.; LEAL, L. K.; FONTELES, M.M.. **Anxiolytic-like effects of standardized extract of *Justicia pectoralis* (SEJP) in mice: Involvement of GABA/benzodiazepine in receptor.** *Phytother Res.* 25, 444-450. 2011.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2006.

WASSHAUSEN, D. C.; WOOD, J. R. I. **Acanthaceae of Bolivia**. Contributions from the United States National Herbarium, v. 49, p. 1-152, 2004.

WELLS, J. Pré-formulação farmacêutica. *In*: AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed, Cap. 8, p.124-148, 2005.

WOJDYLO, A.; OSZMIANSKI, J.; CZEMERYYS, R. **Antioxidant activity and phenolic compounds in 32 selected herbs**. *Food Chemistry*, v.195, p.940-949. 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The world medicines situation 2011. Traditional medicines: global situation, issues and challenges**. Geneva: WHO, 2011. 14p. Disponível em: < <http://digicollection.org/hss/en/m/abstract/Js18063en/>>. Acesso em: junho/2019.

YOURICK, J. J.; BRONAUGH, R. L. Percutaneous absorption and metabolism of coumarin in human and rat skin. *In*: **Journal of Applied Toxicology: An International Forum Devoted to Research and Methods Emphasizing Direct Clinical, Industrial and Environmental Applications**. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, v. 17, n. 3, p. 153-158. 1997.

## ANEXOS

Anexo A: ANOVA para Perda por dessecação das secagens com variação de adjuvante e temperatura.

Fator	PD (%)				
	SS	GL	MS	F	<i>p</i>
Intercepto	586,7295	1	586,7295	12858,06	0,000000*
SE	5,7961	1	5,7961	127,02	0,000003*
Adjuvante	0,4727	1	0,4727	10,36	0,012268*
Temperatura	2,6488	1	2,6488	58,05	0,000062*
SE*Adjuvante	1,3631	1	1,3631	29,87	0,000598*
SE*Temperatura	0,0770	1	0,0770	1,69	0,230108
Adjuvante*Temperatura	0,2627	1	0,2627	5,76	0,043232*
SE*Adjuvante*Temperatura	0,0046	1	0,0046	0,10	0,760097
Erro	0,3651	8	0,0456		

\**p*<0,05.

Anexo B: ANOVA para Atividade de água das secagens com variação de adjuvante e temperatura.

Fator	Aa				
	SS	GL	MS	F	<i>p</i>
Intercepto	1,820138	1	1,820138	37139,52	0,000000*
SE	0,001107	1	0,001107	22,59	0,001439*
Adjuvante	0,074816	1	0,074816	1526,60	0,000000*
Temperatura	0,003116	1	0,003116	63,59	0,000045*
SE*Adjuvante	0,001507	1	0,001507	30,76	0,000544*
SE*Temperatura	0,002978	1	0,002978	60,77	0,000053*
Adjuvante*Temperatura	0,000210	1	0,000210	4,28	0,072489
SE*Adjuvante*Temperatura	0,001213	1	0,001213	24,75	0,001087*
Erro	0,000392	8	0,000049		

\**p*<0,05.

Anexo C: ANOVA para Fator de Hausner das secagens com variação de adjuvante e temperatura.

Fator	FH (g/ML)				
	SS	GL	MS	F	<i>p</i>
Intercepto	31,92250	1	31,92250	2553,800	0,000000*
SE	0,00000	1	0,00000	0,000	1,000000
Adjuvante	0,00000	1	0,00000	0,000	1,000000
Temperatura	0,01000	1	0,01000	0,800	0,397204
SE*Adjuvante	0,02250	1	0,02250	1,800	0,216547
SE*Temperatura	0,02250	1	0,02250	1,800	0,216547
Adjuvante*Temperatura	0,00250	1	0,00250	0,200	0,666581
SE*Adjuvante*Temperatura	0,00000	1	0,00000	0,000	1,000000
Erro	0,10000	8	0,01250		

\**p*<0,05.

**Anexo D: ANOVA para Índice de Carr das secagens com variação de adjuvante e temperatura.**

Fator	IC (%)				
	SS	GL	MS	F	<i>p</i>
<b>Intercepto</b>	13689,00	1	13689,00	509,3581	0,000000*
<b>SE</b>	1,00	1	1,00	0,0372	0,851847
<b>Adjuvante</b>	4,00	1	4,00	0,1488	0,709706
<b>Temperatura</b>	30,25	1	30,25	1,1256	0,319696
<b>SE*Adjuvante</b>	36,00	1	36,00	1,3395	0,280502
<b>SE*Temperatura</b>	56,25	1	56,25	2,0930	0,185992
<b>Adjuvante*Temperatura</b>	20,25	1	20,25	0,7535	0,410656
<b>SE*Adjuvante*Temperatura</b>	0,25	1	0,25	0,0093	0,925537
<b>Erro</b>	215,00	8	26,88		

\* $p < 0,05$ .

**Anexo E: DOE 2<sup>3</sup> para Rendimento das secagens com variação de adjuvante e temperatura.**

Fator	Rendimento (%)				
	SS	GL	MS	F	<i>p</i>
<b>SE</b>	63,6845	1	63,68451	1,390744	0,447741
<b>Adjuvante</b>	49,7991	1	49,79913	1,087514	0,486652
<b>Temperatura</b>	8,8269	1	8,82695	0,192763	0,736625
<b>SE*Adjuvante</b>	0,6039	1	0,60387	0,013187	0,927212
<b>SE*Temperatura</b>	0,0579	1	0,05786	0,001264	0,977380
<b>Adjuvante*Temperatura</b>	12,8456	1	12,84555	0,280521	0,689915
<b>Erro</b>	45,7917	1	45,79170		
<b>SS total</b>	181,6096	7			

\* $p < 0,05$ .

**Anexo F: ANOVA para teor de Polifenóis (g%) das secagens com variação de adjuvante e temperatura.**

Fator	PFT (%)				
	SS	GL	MS	F	<i>p</i>
<b>Intercepto</b>	3234,018	1	3234,018	8314,815	0,000000*
<b>SE</b>	30,249	1	30,249	77,773	0,000022*
<b>Adjuvante</b>	0,615	1	0,615	1,581	0,244123
<b>Temperatura</b>	2,022	1	2,022	5,200	0,052048
<b>SE*Adjuvante</b>	1,068	1	1,068	2,745	0,136154
<b>SE*Temperatura</b>	12,868	1	12,868	33,085	0,000428*
<b>Adjuvante*Temperatura</b>	12,293	1	12,293	31,605	0,000497*
<b>SE*Adjuvante*Temperatura</b>	3,103	1	3,103	7,978	0,022334*
<b>Erro</b>	3,112	8	0,389		

\* $p < 0,05$ .



Anexo G: ANOVA para teor de Polifenóis totais (mg EAG/g) das secagens com variação de adjuvante e temperatura.

Fator	PFT (mg EAG/g)				
	SS	GL	MS	F	<i>p</i>
<b>Intercepto</b>	1133,299	1	1133,299	15889,55	0,000000*
<b>SE</b>	5,786	1	5,786	81,13	0,000018*
<b>Adjuvante</b>	0,108	1	0,108	1,51	0,253797
<b>Temperatura</b>	0,356	1	0,356	4,99	0,055962
<b>SE*Adjuvante</b>	0,164	1	0,164	2,29	0,168344
<b>SE*Temperatura</b>	2,352	1	2,352	32,98	0,000432*
<b>Adjuvante*Temperatura</b>	2,188	1	2,188	30,68	0,000548*
<b>SE*Adjuvante*Temperatura</b>	0,553	1	0,553	7,75	0,023785*
<b>Erro</b>	0,571	8	0,071		

\* $p < 0,05$ .

Anexo H: ANOVA para Cumarina totais das secagens com variação de adjuvante e temperatura.

Fator	Cumarina ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )				
	SS	GL	MS	F	<i>p</i>
<b>Intercepto</b>	116,9416	1	116,9416	86411,36	0,000000*
<b>SE</b>	7,5144	1	7,5144	5552,56	0,000000*
<b>Adjuvante</b>	0,5349	1	0,5349	395,22	0,000000*
<b>Temperatura</b>	0,3406	1	0,3406	251,71	0,000000*
<b>SE*Adjuvante</b>	0,4501	1	0,4501	332,61	0,000000*
<b>SE*Temperatura</b>	0,3739	1	0,3739	276,31	0,000000*
<b>Adjuvante*Temperatura</b>	1,3926	1	1,3926	1029,02	0,000000*
<b>SE*Adjuvante*Temperatura</b>	1,6914	1	1,6914	1249,83	0,000000*
<b>Erro</b>	0,0203	15	0,0014		

\* $p < 0,05$ .

Anexo I: ANOVA para Umbeliferona totais das secagens com variação de adjuvante e temperatura.

Fator	Umbeliferona ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )				
	SS	GL	MS	F	<i>p</i>
<b>Intercepto</b>	0,713074	1	0,713074	48389,84	0,000000*
<b>SE</b>	0,258432	1	0,258432	17537,41	0,000000*
<b>Adjuvante</b>	0,001315	1	0,001315	89,25	0,000000*
<b>Temperatura</b>	0,000182	1	0,000182	12,34	0,003140*
<b>SE*Adjuvante</b>	0,003500	1	0,003500	237,50	0,000000*
<b>SE*Temperatura</b>	0,000879	1	0,000879	59,64	0,000001*
<b>Adjuvante*Temperatura</b>	0,000457	1	0,000457	31,04	0,000053*
<b>SE*Adjuvante*Temperatura</b>	0,000183	1	0,000183	12,39	0,003093*
<b>Erro</b>	0,000221	15	0,000015		

\* $p < 0,05$ .