

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Parâmetros de produção e caracterização de produto seco de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reissek – Celastraceae - em torre de secagem por aspersão

Dissertação de Mestrado

OLIVIA WERNER OLIVEIRA

PORTO ALEGRE, 2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Parâmetros de produção e caracterização de produto seco de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reissek – Celastraceae - em torre de secagem por aspersão

Dissertação apresentada
por **Olivia Werner Oliveira**
para obtenção do GRAU
DE MESTRE em Ciências
Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Tit. Dr. Pedro Ros Petrovick

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 19.12.2008, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. George González Ortega

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^a. Dr. Letícia Scherer Koester

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Luiz Alberto Lira Soares

Universidade Federal de Pernambuco

O48p Oliveira, Olivia Werner

Parâmetros de produção e caracterização de produto seco de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reissek – celastraceae – em torre de secagem por aspersão / Olívia Werner Oliveira – Porto Alegre: UFRGS, 2009. – 94 p.: il., gráf., tab.

Dissertação (mestrado). UFRGS. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas.

1. *Maytenus ilicifolia*: extrato seco. 2. Celastraceae. 3. Secagem por aspersão. 4. Parâmetros de processo. 5. Tecnologia farmacêutica. I. Petrovick, Pedro Ros. II. Título.

CDU: 615.453.2

Bibliotecária responsável:

Margarida Maria Cordeiro Fonseca Ferreira – CRB10/480

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Desenvolvimento Galênico, empregando também equipamentos da Central Analítica, do Centro de Desenvolvimento Tecnológico Farmacêutico (CDTF), da Faculdade de Farmácia e do Laboratório de Materiais Cerâmicos (LACER) do Curso de Engenharia de Materiais da UFRGS, com recursos financeiros de auxílio de bancada do CNPq destinados ao Orientador.

“Acreditar em algo e não vivê-lo é desonesto”

Mahatma Gandhi

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Pedro Ros Petrovick, que proporcionou a minha inserção na pesquisa científica. Agradeço pela orientação, responsabilidade, oportunidades concedidas e principalmente por ter sempre confiado.

Ao professor Dr. George Ortega pela atenção, auxílio e contribuições prestadas a este trabalho.

Ao CDTF, por disponibilizar as instalações necessárias para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Laboratório de Materiais Cerâmicos (LACER) do Curso de Engenharia de Materiais da UFRGS pelas análises granulométricas.

Aos meus colegas de Laboratório de Desenvolvimento Galênico, especialmente a Sílvia M. Piran, Gustavo L. Borré e Samuel Kaiser, pela enorme disponibilidade e auxílios prestados, mesmo não estando vinculados ao meu trabalho.

A Cabral Pavei pelo incentivo, atenção, pelos aprendizados durante o estágio e o mestrado e por ter sempre me ajudado no decorrer deste trabalho.

Aos professores Flávio Henrique Reginatto e Simone Quintana pelo apoio e incentivo nessa jornada.

A Patrícia Silveira de Souza, pelo carinho, apoio, e por tudo que fizeste para que este sonho se tornasse realidade.

Aos meus pais Nilvi e Humberto, pelo amor, apoio, estímulo, pela presença constante, pelas orações e ensinamentos. Por terem me mostrado a importância do conhecimento, mas principalmente por terem me ensinado a utilizá-lo com humildade e honestidade.

A minha irmã Gabriela, pelo amor e compreensão durante os anos de convívio, pelas noites em claro e por ser o maior presente da minha vida.

A Bêlquis Fernandes por ter sempre acreditado, pelo amor, carinho, apoio, paciência, compreensão e por estar ao meu lado incondicionalmente.

SUMÁRIO

Lista de tabelas	xiii
Lista de figuras	xv
Resumo	xvii
Abstract	xix
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 RELEVÂNCIA DO TEMA.....	1
2 OBJETIVOS	3
2.1 Objetivo geral	3
2.2 Objetivos específicos.....	3
3 REFERENCIAIS TEÓRICOS	5
3.1 <i>Maytenus ilicifolia</i> Martius ex Reissek	6
3.1.1 Aspectos fitoquímicos.....	6
3.1.2 Aspectos farmacológicos.....	7
3.1.3 Aspectos botânicos	8
3.1.4 Estudos tecnológicos.....	9
3.2 Secagem por aspersão – <i>spray-drying</i>	10
3.2.1 Apresentação	10
3.2.2 Artigo para publicação: Secagem por aspersão (<i>spray drying</i>) de produtos naturais: bases e aplicações	11
4 PARTE EXPERIMENTAL.....	39
4.1 Materiais e métodos	39

4.1.1 Materiais	39
4.1.1.1 Matéria-prima	39
4.1.1.2 Adjuvantes	39
4.1.1.3 Aparelhos e equipamentos e outros materiais.....	39
4.1.1.4 Reagentes, soluções, substâncias-referências e outras matérias-primas	40
4.1.2 Métodos.....	41
4.1.2.1 Caracterização do dióxido de silício coloidal	41
4.1.2.1.1 Determinação do pH.....	41
4.1.2.1.2 Determinação da perda por dessecação	41
4.1.2.2 Caracterização da matéria-prima	41
4.1.2.2.1 Análise sensorial.....	41
4.1.2.2.2 Análise morfológica	41
4.1.2.2.3 Análise granulométrica	42
4.1.2.2.4 Determinação do pH.....	42
4.1.2.2.5 Determinação da perda por dessecação	42
4.1.2.2.6 Quantificação de catequina por cromatografia líquida de alta eficiência	42
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
5.1 Caracterização do adjuvante dióxido de silício coloidal.....	43
5.2 Caracterização da matéria-prima	43
5.3 Validação de metodologia analítica para quantificação de catequina por CLAE.....	47

5.3.1 Apresentação	47
5.3.2 Artigo para publicação: Liquid chromatographic method for catechin assay in <i>Maytenus ilicifolia</i> spray dried extracts	49
5.4 Influência dos parâmetros de processo nas propriedades tecnológicas dos extratos secos por aspersão de <i>Maytenus ilicifolia</i>	63
5.4.1 Apresentação	63
5.4.2 Artigo para publicação: Influence of process parameters on the technological properties of <i>Maytenus ilicifolia</i> spray dried extracts	65
6 CONCLUSÕES	89
7 REFERÊNCIAS	91

LISTA DE TABELAS

3.2 Secagem por aspersão – spray-drying

Tabela 1 Fatores que influenciam o processo de secagem por aspersão e as características do produto final	16
Tabela 2: Condições operacionais de secagem por aspersão, utilizadas nos estudos descritos.....	29

5.1 Caracterização do adjuvante dióxido de silício coloidal

Tabela 1 Resultados da avaliação da qualidade do dióxido de silício coloidal.....	43
---	----

5.3 Validação de metodologia analítica para quantificação de catequina por CLAE

Table 1 - HPLC parameters for catechin peak in the standard and in the sample solutions: retention time, retention factor, number of theoretical plates, tailing factor, resolution and separation factor	55
Table 2 – Linear regression analysis data for catechin in standard solutions and CMI.....	56
Table 3 Repeatability for catechin	58
Table 4 SDE results follow by standard deviation and relative standard deviation	60

5.4 Influência dos parâmetros de processo nas propriedades tecnológicas dos extratos secos por aspersão de *Maytenus ilicifolia*

Table 1 Spray drying parameters according to aqueous extractive dispersions from different medicinal plants.....	69
Table 2 Matrix of experiments presenting natural and coded values for the four assessed parameters	70
Table 3 R^2 and Adjusted R^2 for bulk and tapped densities and for Carr index and Hausner ratio of SPD.....	80

Table 4 Results for bulk and tapped densities, Hausner ratio and Carr index, for each spray dried product.....	81
Table 5 Scale of flowability according to USP 30 (2007)	82

LISTA DE FIGURAS

3.2 Secagem por aspersão – *spray-drying*

Figura 1- Formação de partícula por secagem por aspersão	14
Figura 2- Fotomicrografias de produtos secos de <i>Maytenus ilicifolia</i> em aumento de 3000 x	15
Figura 3- Torre de secagem por aspersão	20
Figura 4- Aspersor pneumático; aspersor de disco giratório	21
Figura 5- Microfotografia de produto seco por aspersão de <i>Maytenus ilicifolia</i>	23

5.2 Caracterização da matéria-prima (MP)

Figura 1- Fotomicrografia do produto seco por aspersão, matéria-prima	44
Figura 2- Fotomicrografia do produto seco por aspersão, matéria-prima	45
Figura 3- Fotomicrografia do produto seco por aspersão, matéria-prima	45
Figura 4- Fotomicrografia do produto seco por aspersão, matéria-prima	46

5.3 Validação de metodologia analítica para quantificação de catequina por CLAE

Structure of Catechin	50
Figure 1- Representative chromatograms of CMI: method using acetic acid and improved method	54
Figure 2- Representative chromatogram of catechin standard	56
Figure 3- Calibration curve for catechin standard	57
Figure 4- Plot of residues	57
Figure 5- Chromatogram of catechin analyzed by PDA	59
Figure 6- Chromatogram of CMI analyzed by PDA	59

5.4 Influência dos parâmetros de processo nas propriedades tecnológicas dos extratos secos por aspersão de *Maytenus ilicifolia*

Figure 1- Pareto chart of the standardized effects for process yield	73
--	----

Figure 2- S.E.M. microphotographs of commercial extract with magnification of 250 and 1,000 times	76
Figure 3- S.E.M. microphotographs of SDP 1 with magnification of 250 and 1,000 times showing agglomerated and rugged surface	76
Figure 4- S.E.M. microphotographs of SDP 6 with magnification of 1,000 and 3,000 times showing multi-size particles, some spherical with smooth surface	77
Figure 5- S.E.M. microphotographs of SDP 31 and 32 with magnification of 250 times	77
Figure 6- Normal probability plot of standardized effects for bulk density	79
Figure 7- Normal probability plot of standardized effects for tapped density	79

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo verificar a influência dos parâmetros tecnológicos do processo de secagem por aspersão sobre as características do produto obtido a partir de extrato seco de *Maytenus ilicifolia*. Para tanto, foi realizado um estudo exploratório, utilizado um desenho experimental fatorial, analisando quatro parâmetros: a concentração de dióxido de silício coloidal (10 e 30 %), o tempo de dispersão em meio líquido das matérias-primas (0,5 e 4 horas), a temperatura de entrada do ar de secagem na torre de aspersão (150 e 180 °C), e a velocidade de rotação do disco aspersor (9.500 e 11.000 rpm). O teor de umidade residual, a morfologia, a distribuição granulométrica e o fluxo dos pós obtidos, assim como o rendimento do processo e a concentração do marcador catequina foram considerados como respostas ao desenho fatorial. O aumento da temperatura de entrada conduziu a produtos com umidade reduzida e a maior eficiência do processo. A concentração do dióxido de silício coloidal afetou principalmente as propriedades de fluxo e o teor de catequina nos pós produzidos. A maior velocidade de rotação influenciou de modo positivo somente sobre o rendimento do processo.

UNITERMOS: secagem por aspersão, spray drying, parâmetros de processo, *Maytenus ilicifolia*, dióxido de silício coloidal

ABSTRACT

Process parameters and characterization of *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reissek – Celastraceae spray dried products.

The present study aimed to evaluate the influence of technological parameters related to the spray drying process over the product obtained from a *Maytenus ilicifolia* spray dried extract. Therefore, an exploratory study was carried out using an experimental factorial design assessing four parameters: colloidal silicon dioxide concentration (10 – 30 %), dispersion time of the feed material (0.5 – 4 h), air inlet temperature in the spray dryer (150 – 180 °C), and atomizer speed (9,500 – 11,000 rpm). According to an experimental factorial design four parameters were assessed: colloidal silicon dioxide concentration (10 – 30 %), mixing time (0.5 – 4 h), inlet temperature (150 – 180 °C), and atomizer speed (9,500 – 11,000 rpm). Moisture content, morphology, particle size, flow, process yield and catechin concentration were considered as responses of the factorial design. Increasing inlet temperature led to dried products with reduced moisture content and higher process yield. Aerosil content mainly affected flow properties and catechin content in the powders. Atomizer speed at high level only enhanced process yield.

Key Words: Spray drying, process parameters, *Maytenus ilicifolia*, colloidal silicon dioxide

1 INTRODUÇÃO

1.1 RELEVÂNCIA DO TEMA

A técnica de secagem por aspersão tem sido utilizada para produção de fármacos, adjuvantes e produtos intermediários e finais na tecnologia de formas farmacêuticas sólidas (BROADHEAD *et al.*, 1992; SHAW, 1997).

A técnica possibilita a obtenção de partículas esféricas e de distribuição granulométrica homogênea e de elevada estabilidade química, em relação aos materiais líquidos de origem tornando-as apropriadas para a fabricação de outras formas farmacêuticas. Além disso, apresenta outras vantagens que incluem a aplicação tanto para materiais termolábeis quanto resistentes ao calor. A possibilidade de uso contínuo e a rapidez do método justificam os altos custos de investimento (MASTERS, 1985; BROADHEAD *et al.*, 1992; AULTON, 2002; ÇELIK e WENDEL, 2005).

Atualmente a secagem por aspersão tem sido empregada para diferentes finalidades, entre elas: granulação, produção de adjuvantes e produtos intermediários para fitomedicamentos, microencapsulação de sólidos e líquidos, modificação das propriedades biofarmacêuticas e produção de micro e nanopartículas poliméricas (...SOARES 2002; ÇELIK e WENDEL, 2005; RAFFIN *et al.*, 2006).

Com o objetivo de obter produtos intermediários com melhores características tecnológicas, este processo tem obtido resultados satisfatórios no desenvolvimento de produtos farmacêuticos oriundos de plantas medicinais (BASSANI *et al.*, 2005).

No Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, a técnica de secagem por aspersão tem sido aplicada para diversos produtos de origem vegetal (CAMPOS, 1996; CARVALHO, 1997; DE PAULA, 1997; DE SOUZA, 1997; COUTO, 2000; SOARES, 2002; SILVA, 2003).

As condições operacionais modificam as características dos produtos finais obtidos por secagem por aspersão. Portanto, é de suma importância a avaliação desses parâmetros, visando garantir a homogeneidade dos lotes e um produto final

de qualidade (FOSTER e LEATHERMAN, 1995; WENDEL e ÇELIK, 1998; RAFFIN *et al.*, 2006).

Com base nesses pressupostos, o presente trabalho propõe verificar os parâmetros operacionais em torre de secagem por aspersão avaliando as características do produto obtido pela variação destes, visando realizar um estudo exploratório sobre o processo.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a influência dos parâmetros tecnológicos do processo de secagem por aspersão em torre de aspersão Production Minor - NIRO sobre as características do produto obtido a partir de extrato seco de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reissek – Celastraceae (espinheira-santa).

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Avaliar as características tecnológicas e físico-químicas dos produtos obtidos a partir da variação de parâmetros relacionados ao produto de partida e ao ciclo operacional.

3 REFERENCIAIS TEÓRICOS

Indubitavelmente os produtos oriundos de plantas possuem um papel importante na sociedade contemporânea, não só pela melhora apresentada na qualidade de vida da população, mas também por seus benefícios no campo econômico dos países em desenvolvimento, proporcionando igualmente uma maior autonomia no gerenciamento de suas políticas internas, nomeadamente de saúde (OKIGBO e MNEKA, 2006). Entretanto, o índice de medicamentos originados de plantas ainda mostra-se baixo, ficando em um patamar de apenas 30 % (DEVIIENNE *et al.*, 2004).

Durante a década de 90, o âmbito de utilização da medicina tradicional deixou de ser restrito aos países em desenvolvimento, expandindo-se a níveis mundiais. Essa ampliação deu espaço para novas preocupações, tanto para as autoridades públicas quanto para a população como um todo, no que tange à segurança, eficácia e controle de qualidade, pertinentes às plantas medicinais e aos fitomedicamentos (WHO, 1999; WHO, 2000).

Devido à importância dos produtos naturais derivados de planta, o desenvolvimento de fitomedicamentos tem se destacado na área farmacêutica brasileira (CALIXTO, 2005). Salienta-se a edição de legislação federal (BRASIL, 2006a; 2006b), que abriram novas perspectivas para estes produtos.

Assim como para as demais classes de medicamentos, a implementação das Boas Práticas de Produção e de Controle de Qualidade é fundamental no desenvolvimento e na obtenção dos fitomedicamentos (SONAGLIO *et al.*, 2004). O processo legal de regulamentação e a legislação para produtos fitoterápicos vigentes no Brasil para a autorização de produção e comercialização de medicamentos fitoterápicos encontram-se na RDC ANVISA 48/2004 (BRASIL, 2004a) e na RE ANVISA 91/2004 (BRASIL, 2004b), que citam a necessidade de validação dos processos tecnológicos como requisito no sistema de qualidade de produção.

Em um contexto geral, a utilização de extratos de plantas para propósitos medicinais tem suscitado maior interesse nos últimos anos. No entanto, extratos secos são preferidos aos líquidos por suas inúmeras vantagens, dentre as quais incluem-se, a maior estabilidade por eles gerada, a padronização mais fácil, a maior concentração de compostos ativos e também a possibilidade de utilização para a

manufatura de diferentes tipos de formas farmacêuticas sólidas (PAGLIARUSSI *et al.*, 2006).

3.1 *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reissek

A matéria-prima, eleita como objeto de estudo neste trabalho, é constituída pelo extrato seco das folhas *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reissek, da família Celastraceae. O farmacógeno é utilizado na medicina popular devido ao efeito analgésico, antiinflamatório e, principalmente, antiulcerogênico (CÔRREA, 1984; SIMÕES *et al.*, 1998), este confirmado em estudos clínicos (CARLINI, 1988).

Maytenus ilicifolia é uma planta originária da América do Sul, sendo comumente encontrada nas matas do Rio Grande do Sul (SIMÕES *et al.*, 1986). As folhas são amplamente utilizadas no Brasil na medicina tradicional, é conhecida popularmente como espinheira-santa, sombra-de-touro, cancorosa e cancerosa. Tem sido empregada em gastralgias, no tratamento de tumores estomacais, antiasmática, contraceptiva, antisséptica, diurética e cicatrizante (SIMÕES *et al.*, 1998).

A droga encontra-se inscrita na Farmacopéia Brasileira IV (F. Bras., 2004) e, no Brasil, existem 13 registros de fitoterápicos simples derivados desta (CARVALHO *et al.*, 2008).

3.1.1 Aspectos fitoquímicos

Estudos fitoquímicos revelaram a presença de polifenóis, taninos e triterpenos. Alguns metabólitos presentes em folhas de *Maytenus ilicifolia* foram caracterizados, tais como, catequina, epicatequina, galocatequina, epigalocatequina que foram detectadas por HPLC e ESI-MS (DE SOUZA *et al.*, 2007). Além destes, triterpenos como friedelan-3 β -ol e friedelina, também são relatados na literatura (QUEIROGA *et al.*, 2000).

Extratos de hexano e acetato de etila obtidos de folhas *Maytenus ilicifolia* foram analisados em um estudo para determinação das propriedades antiinflamatórias e o efeito inibitório em lesões gástricas induzidas. O perfil fitoquímico revela a presença de triterpenos no extrato de hexano e a presença de compostos polifenólicos, como taninos condensados e flavonóides, no extrato de acetato de etila (JORGE *et al.*, 2004).

ZHU e colaboradores (1998) relataram o isolamento de três glicosídeos denominados de ilicifolionosídeo A, B e C.

A espécie *M. aquifolium* apresenta maiores concentrações de triterpenos quando comparada a *M. ilicifolia*, constituintes importantes na defesa contra microorganismos. Por outro lado, *M. ilicifolia* possui níveis de compostos fenólicos que são cerca de três vezes maiores que os presentes em *M. aquifolium*, sendo, portanto menos suscetível aos microorganismos, por conseguinte, apresentando menores índices de triterpenos (PEREIRA *et al.*, 2005).

3.1.2 Aspectos farmacológicos

Produtos secos por aspersão a partir de extrativos de *Maytenus ilicifolia* foram testados para atividade antiulcerativa. Foram preparadas soluções com e sem adjuvantes. Análises por cromatografia em camada delgada verificaram a presença de taninos condensados em ambos os produtos. Os produtos produzidos a partir da solução contendo o adjuvante de secagem dióxido de silício coloidal (Aerosil) demonstraram, em estudo pré-clínico, a melhor atividade farmacológica (CARLINI e PETROVICK, 2000).

Em estudo realizado a partir de folhas *Maytenus ilicifolia*, foi utilizada uma fração enriquecida com o propósito de avaliar as propriedades gastroprotetoras desta planta, bem como seu mecanismo de ação. Os componentes majoritários presentes foram galactitol, representando 25 %, epicatequina, com 3,1 % e catequina, compondo 2 %. Os resultados foram analisados em relação às lesões ulcerativas agudas e crônicas, promovidas, respectivamente, pelo uso de etanol e indometacina. Foi observada a redução da hipersecreção gástrica e dos níveis de óxido nítrico, o que é relacionado, *in vitro*, com a diminuição da atividade H⁺, K⁺-ATPase (BAGGIO *et al.*, 2007).

Vellosa e colaboradores (2006) relataram atividade antioxidante de extratos etanólicos preparados a partir de cascas de raízes de *Maytenus ilicifolia*, efeito atribuído possivelmente a presença polifenóis e flavonóides. O extrato apresentou maior potencial que o antioxidante padrão trolox, porém menor atividade em relação ao ácido úrico frente ao radical ABTS (2,2'-azinobis (3-etilbenzotiazolina 6-sulfona).

Além disso, os triterpenos friedelan-3 β -ol e friedelina foram isolados a partir de folhas de *Maytenus ilicifolia* extraídas com hexano. A atividade antiulcerativa destes triterpenos foi testada frente a lesões induzidas por indometacina. Os resultados revelaram que os triterpenos, separadamente ou em conjunto, não apresentam atividade antiulcerativa (QUEIROGA *et al.*, 2000).

Apesar destes estudos, ainda não há relatos na literatura indicando a correlação da atividade antiulcerativa com algum constituinte específico presente nas folhas de *Maytenus ilicifolia*.

A ANVISA, na RE 89/2004 permite o registro simplificado de produtos das folhas de *M. ilicifolia* contendo extratos e tinturas, padronizados em taninos totais, para a indicação terapêutica em dispepsias e como coadjuvante no tratamento de úlcera gástrica (BRASIL, 2004c).

3.1.3 Aspectos botânicos

Maytenus ilicifolia é descrita como um sub-arbusto ou árvore, podendo alcançar 5 m de altura, sendo ramificado desde a base, até 5 m, com ramos novos glabros, angulosos, tetra ou multicarenados.

As folhas de *M. ilicifolia* possuem aproximadamente 5 cm de comprimento e 2 cm de largura, apresentam forma lanceolada, ápice agudo e base arredondada. A superfície é caracterizada pelo aspecto coriáceo. As células da epiderme contêm oxalato de cálcio (DUARTEA e DEBURB, 2005).

A colheita da espinheira-santa deve ser realizada no outono, por meio da poda dos ramos para posterior retirada das folhas, que é a parte da planta utilizada. A desfolha não é recomendada, uma vez que a poda estimula o maior crescimento do vegetal (MARIOT e BARBIERI, 2006). A primeira colheita deve ser realizada a partir do segundo ou terceiro ano, devido ao crescimento lento das plantas. O rendimento da espinheira-santa é bastante variável, dependendo dos fatores edafo-climáticos, da idade das plantas, do sistema de cultivo, das tecnologias empregadas e do potencial genético (MARIOT e BARBIERI, 2006).

De um total estimado em 160 toneladas/ano de plantas comercializadas como espinheira-santa no Brasil, apenas 21 % corresponde a *M. ilicifolia* e *M. aquifolium* (MARIOT e BARBIERI, 2006).

Ramdomski e colaboradores (2004) caracterizaram e analisaram os ambientes de ocorrência natural de espinheira-santa, considerando características de solo, incidência de luminosidade e aspectos climáticos e biológicos de uma determinada região no estado do Paraná. Devido à distribuição do seu sistema radicular, foi constatado que a espécie apresenta tolerância em relação a diferentes regimes hídricos. Em virtude de processos de adaptação, a ocorrência de *Maytenus ilicifolia* pode ser observada tanto em solos rasos, bem drenados e férteis, como sobre solos em processos de sedimentação e de gleização.

3.1.4 Estudos tecnológicos

Extratos secos de *Maytenus ilicifolia*, produzidos a partir de soluções extrativas aquosas com relação planta/solvente 10:100, e empregando dióxido de silício coloidal como adjuvante de secagem, demonstraram viabilidade tecnológica e mantiveram a atividade biológica, indicando que o processo de secagem por aspersão não provocou alterações nos constituintes químicos responsáveis pela ação (CARVALHO, 1997).

Granulados destes extratos, obtidos por via seca, proporcionaram melhorias tecnológicas e de compressibilidade ao produto seco por aspersão de *Maytenus ilicifolia*. Comprimidos foram produzidos a partir daqueles sendo constatado que as características dos grânulos e a técnica de granulação influenciaram diretamente a dureza e o tempo de desintegração (SOARES *et al.*, 2005a; SOARES *et al.*, 2005b).

Métodos analíticos para a avaliação da qualidade de extratos secos de *Maytenus ilicifolia* foram desenvolvidos e validados. A determinação quantitativa de taninos totais foi avaliada por Soares e colaboradores (2006). A técnica de quantificação dos marcadores catequina e epicatequina por cromatografia líquida de alta eficiência proposta consiste na separação por sistema de gradiente de ácido acético-acetonitrila, utilizando coluna C18, e detecção no ultravioleta no comprimento de onda de 280 nm (SOARES *et al.*, 2004).

3.2 Secagem por aspersão – *spray-drying*

3.2.1 Apresentação

A técnica de secagem por aspersão (*spray drying*) tem sido amplamente aplicada na obtenção de extratos secos com melhores características tecnológicas e maior concentração de constituintes com atividade biológica.

Os extratos secos obtidos por *spray drying* encontram emprego como produtos finais ou intermediários, sobretudo em formas farmacêuticas sólidas, visto que no Brasil há uma predominância dessas no registro de medicamentos fitoterápicos.

As propriedades físico-químicas dos produtos produzidos por *spray drying* são influenciadas por fatores relacionados ao processo, à formulação (material de entrada) e ao equipamento. Nesta revisão são apresentados e discutidos resultados de trabalhos relacionados a parâmetros de processo e formulação, e a aplicações da técnica com enfoque no desenvolvimento de extratos secos oriundos de vegetais, principalmente da flora medicinal brasileira.

A revisão sobre o tema do emprego da secagem por aspersão de produtos de origem vegetal está contida no artigo *Secagem por aspersão (spray drying) de produtos naturais: bases e aplicações*, a ser encaminhado para o periódico **Revista Brasileira de Farmacognosia** e apresentado a seguir, em formato adequado ao exigido pelo periódico. Para facilitar a leitura pela Banca Examinadora as figuras e tabelas foram colocadas próximas ao texto que as referem.

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1.1 Materiais

4.1.1.1 Matéria-prima

O material de partida utilizado neste trabalho foi o extrato seco de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reissek – Celastraceae, padronizado em 3,5 % de taninos totais, proveniente do Grupo Centro Flora, lote: 0808055632.

Segundo o fabricante, os adjuvantes empregados são o amido de milho e a dextrina alimentícia na proporção ponderal de 50 % e 20 %, respectivamente, sob o peso do produto final. O extrato de *Maytenus ilicifolia* é concentrado até aproximadamente 30 % de sólidos. A mistura final contém entre 30 e 35% de sólidos¹.

4.1.1.2 Adjuvantes

Dióxido de silício coloidal (Aerosil 200, Degussa, Alemanha, Lote: 3157063014).

4.1.1.3 Aparelhos e equipamentos e outros materiais

Analisador CILAS, Particle Size Analyser, modelo CILAS 1180 Liquid (CILAS, Orleans, França). Faixa de análise: 0,04 µm a 2500 µm (equipamento disponibilizado pelo Laboratório de Materiais Cerâmicos (LACER), Escola de Engenharia de Materiais – UFRGS);

Balança analítica HR -202i (A&D, Tóquio, Japão);

Balança analítica Mettler Toledo AB204 (Suíça);

Banho de ultrassom – Transsonic 460 (Elma, Singen, Alemanha);

Cromatógrafo a líquido de alta eficiência Shimadzu, composto por injetor automático SIL-10A, duas bombas de alta pressão LC-10AD, módulo para eluição em gradiente FCV-10AL, desgasificador DGU-2A, detector UV/VIS SPD-10AV, módulo de

¹ ANIDRO DO BRASIL DESIDRAT LTDA. Comunicação pessoal via mensagem eletrônica enviada em 27 de novembro de 2006.

comunicação CBM-10A equipado com programa gerenciador CLASS LC-10 (Shimadzu, Tóquio, Japão);

Coluna cromatográfica Gemini C₁₈ (250 x 4,60 mm i.d., 5 μ tamanho de partícula) Phenomenex (Torance, EUA);

Membrana hidrofílica para filtração de solvente – (0,45 μm de poro x 47 mm de diâmetro) (Millipore, Bedford, EUA);

Membrana hidrofílica para filtração de amostras – (0,45 μm de poro x 13 mm de diâmetro) (Millipore, Bedford, EUA);

Microscópio eletrônico de varredura Jeol modelo JSM 5800 (JEOL, Tóquio, Japão) do Centro de Microscopia Eletrônica da UFRGS;

Microscópio óptico Jena (Carl Zeiss, Oberkochen, Alemanha), com ocular provida de nônio e escala de referência de 1,00 mm com 100 divisões;

Potenciômetro Digimed DM pH 2;

Potenciômetro Denver - Ultrabasic;

Pré-coluna Phenomenex C18 (4 x 3,0 mm) (Torance, EUA);

Purificador de água Milli-Q Plus Millipore (Millipore, Bedford, EUA);

Tanque de aço inox – capacidade de 75 L (Sulinox, Porto Alegre, Brasil);

Termobalança BEL Top-Ray (Bel Engineering, Monza, Itália).

Torre de secagem por aspensão Production Minor, Niro (GEA, Soeborg, Dinamarca);

Volúmetro de compactação J. Engelsmann (Ludwigshafen, Alemanha), segundo a Ph. Eur. (2005).

4.1.1.4 Reagentes, soluções, substâncias-referências e outras matérias-primas

Acetonitrila - HPLC (Lichrosolv Merck);

Ácido trifluoracético p.a (Vetec; Lote: 0605425);

(+) - catequina (Sigma) Lote: 60K1376

Óleo de silicone 350 CTKS (fornecido por Delaware; Lote: 310108)

4.1.2 Métodos

4.1.2.1 Caracterização do adjuvante dióxido de silício coloidal (Aerosil 200)

4.1.2.1.1 Determinação do pH (USP 30)

A determinação do pH da dispersão aquosa a 4 % (m/V) de dióxido de silício coloidal foi realizada em potenciômetro calibrado com soluções tampão pH 4,0 e pH 7,0. O resultado expressa a média de cinco determinações.

4.1.2.1.2 Determinação da perda por dessecação (USP 30)

A determinação da perda por dessecação (PPD) para o dióxido de silício coloidal foi determinada gravimetricamente em estufa de secagem, empregando a temperatura de 105 °C. Foram pesados exatamente cerca de 1,0 g de extrato seco e transferidos para pesa-filtros previamente tarados e dessecados durante 2 h. Após, a amostra foi arrefecida durante 30 min em dessecador e pesada. A amostra foi submetida à dessecação em estufa durante mais 1 h, após foi novamente resfriada e pesada sucessivamente, até a obtenção de uma massa constante. Os resultados expressam a média de 3 determinações

4.1.2.2 Caracterização da matéria-prima (MP)

4.1.2.2.1 Análise sensorial

A matéria-prima foi examinada quanto aos seus aspectos macroscópicos visuais, a olho nu e sob lupa (10 diotrias), tais como cor, homogeneidade de coloração e estado de agregação, além da sensação olfativa.

4.1.2.2.2 Análise morfológica

Foram avaliadas as características morfológicas da matéria-prima, por meio de microscopia eletrônica de varredura (MEV), considerando-se, entre outros, formato e textura superficial. As amostras foram colocadas sobre um suporte (*stubb*) recoberto com uma fita adesiva dupla face sendo posteriormente metalizadas com filme de ouro, em ambiente a vácuo. Os aumentos selecionados foram de 80, 300, 600 e 1000 vezes.

4.1.2.2.3 Análise granulométrica

A análise granulométrica foi realizada por difração de luz laser, empregando um analisador CILAS 1180. As amostras foram dispersas em óleo de silicone, utilizando ultra-som por 60 segundos.

Mediante esta técnica foi obtido o diâmetro médio de Fraunhofer e os diâmetros nas frequências de 10 %, 50 % e 90 %.

4.1.2.2.4 Determinação do pH

A determinação do pH de uma solução 10 % de extrato seco foi realizada em potenciômetro calibrado com soluções tampão pH 4,0 e pH 7,0. O resultado expressa a média de cinco determinações.

4.1.2.2.5 Determinação da perda por dessecação

A determinação da perda por dessecação (PPD) para a matéria-prima foi determinada gravimetricamente em estufa conforme previamente descrito no item 4.2.1.2.

4.1.2.2.6. Quantificação de catequina por cromatografia líquida de alta eficiência

A parte experimental relativa à análise quantitativa do marcador catequina e a discussão dos resultados estão descritas no artigo *Liquid Chromatographic Method for Catechin Assay in Maytenus ilicifolia Spray Dried Extracts* a ser encaminhado ao periódico **Phytochemical Analysis**, o qual é apresentado no item 5.3.2.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização do adjuvante dióxido de silício coloidal (Aerosil 200)

Os resultados da avaliação da qualidade do dióxido de silício coloidal (Aerosil 200), empregado neste trabalho, encontram-se descritos na tabela 1.

Na análise da umidade residual do adjuvante de secagem, os resultados obtidos encontraram-se inferiores aos limites máximos de aceitação especificados pelos compêndios oficiais e pelo fabricante.

A determinação do pH da dispersão a 4 % de extrato seco foi realizada em potenciômetro calibrado com soluções tampão pH 4,0 e pH 7,0. Os valores encontrados estiveram de acordo com os limites preconizados pela literatura.

Tabela 1 – Resultados da avaliação da qualidade do dióxido de silício coloidal (Aerosil 200)

Ensaio	Resultado; $\bar{x} \pm s$	CV (%)	Especificação
Perda por dessecação (n=3)	$1,083 \pm 0,156$	14,40	< 2,5 % (USP 30) $\leq 1,5$ % (DEGUSSA, 2006)
pH (n=5)	$4,22 \pm 0,072$	1,71	3,5 – 5,5 (USP 30) 3,5 – 4,5 (DEGUSSA, 2006)

\bar{x} = valor médio; s= desvio padrão; CV= coeficiente de variação porcentual

5.2 Caracterização da matéria-prima (MP)

O produto seco por aspersão utilizado como material de partida apresenta-se como pó fino, coloração parda e sem aglomerados.

Para caracterização do produto, foi realizada inicialmente a medição do pH em dispersão a 10 % (m/V). O resultado obtido foi $5,61 \pm 0,004$ (CV%= 0,08), apresentando-se em conformidade com o laudo do fabricante (CENTROFLORA, 2006).

O resultado obtido para análise de umidade residual foi de 6,09 % ($\pm 0,13$; CV% = 2,18).

O valor obtido de umidade residual do PSA se apresentou dentro preconizado pela literatura de, no máximo, 7 % para produtos secos em geral, armazenados em condições não herméticas (LIST e SCHMITD, 1989), Carvalho (1997) e Soares (2002) obtiveram produtos secos por aspersão de *M. ilicifolia* com valores de perda

de dessecação inferiores aos encontrados no presente trabalho. A comparação dos dados expressos pelos autores demonstra que a composição dos mesmos, tais como a presença do adjuvante de secagem e sua concentração, além das condições operacionais de secagem distintas, como classes de torres de secagem e parâmetros de processo, podem ser as causas das divergências dos resultados observados. Além disto, o procedimento de extração da matéria-prima em análise não é conhecido, consistindo, portanto, em mais um fator influente na resposta avaliada. Franco (1990) observou que alterações nos protocolos de extração conduzem a alterações nos valores de pH de extratos de *M. ilicifolia*

A análise morfológica do PSA foi realizada por microscopia eletrônica de varredura. O resultado obtido demonstrou que PSA apresenta-se como partículas de dimensão polidispersa, com forma esférica e superfície rugosa (figuras 1 a 4). As partículas obtidas por Soares (2002) diferem-se na textura da superfície e por se apresentarem, em sua maioria, como esferas ocas. Tais divergências podem ser decorrentes do tipo de adjuvante utilizado, forma de secagem e da especificação do produto de partida, que pode ser oriundo de suspensão ou dispersão.

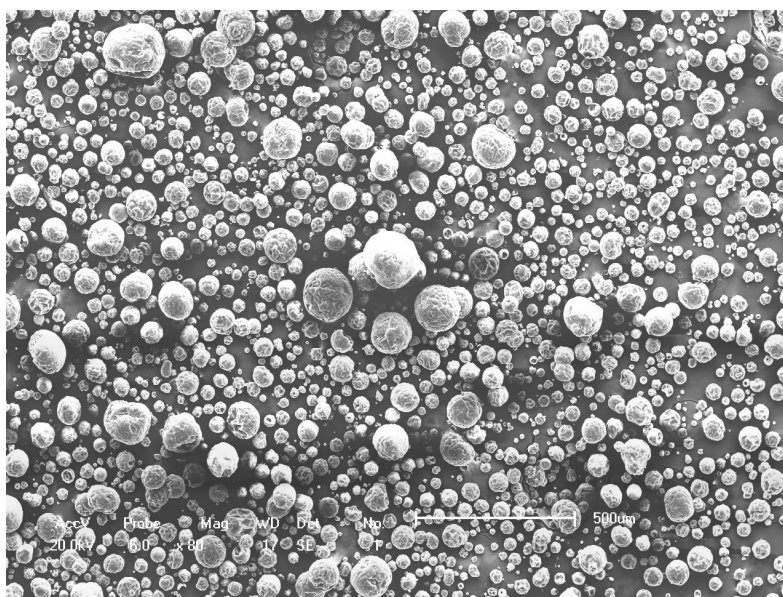


Figura 1: Fotomicrografia do produto seco por aspersão, matéria-prima (80x)

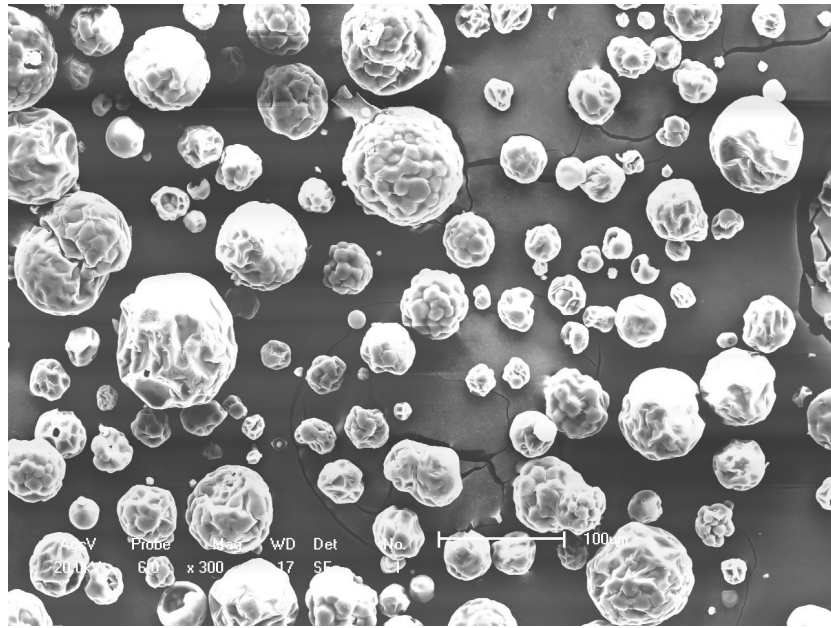


Figura 2: Fotomicrografia do produto seco por aspersão, matéria-prima (300x)

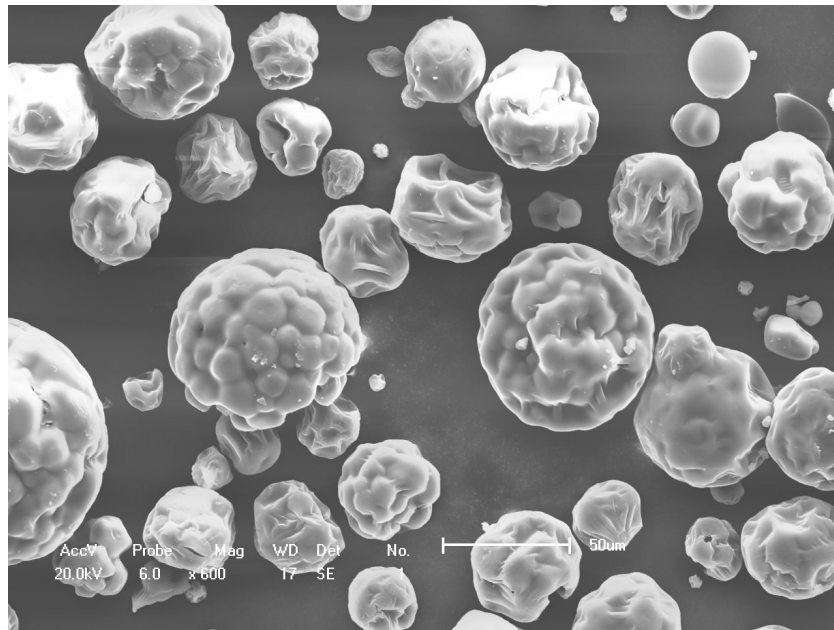


Figura 3: Fotomicrografia do produto seco por aspersão, matéria-prima (600x)

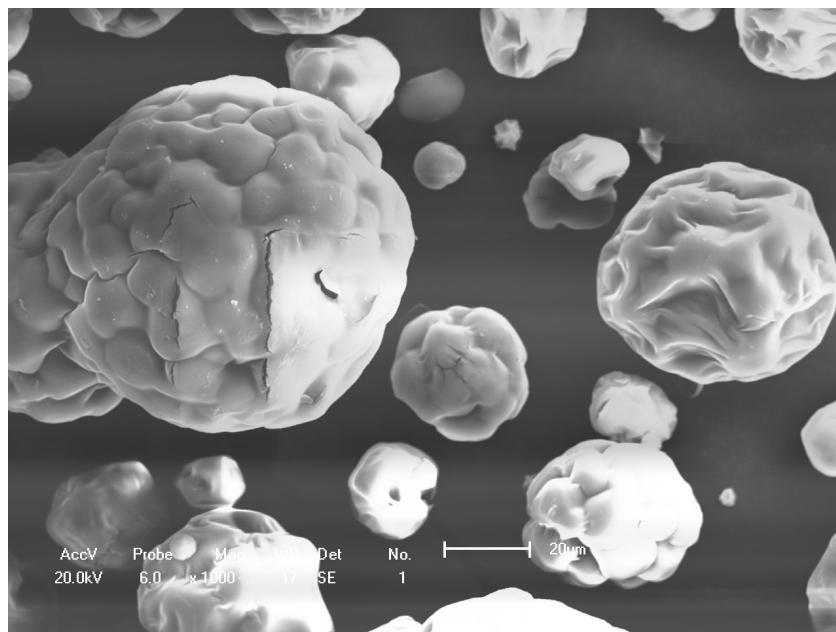


Figura 4: Fotomicrografia do produto seco por aspersão, matéria-prima (1000x)

A análise granulométrica da matéria-prima foi determinada por difração a laser, o tamanho médio das partículas foi de 59,75 μm , os diâmetros nas frequências de 10 %, 50 % e 90 % foram respectivamente de 33,32 μm , 60,59 μm e 83,84 μm .

Para separação e quantificação de catequina na matéria-prima e nos demais extratos, foi desenvolvida e validada uma nova metodologia analítica por CLAE. Os ensaios de validação comprovaram que o método apresenta exatidão, precisão e linearidade, estando de acordo com as especificações.

A matéria-prima apresentou uma concentração média de catequina de $2,83 \pm 0,023 \mu\text{g/g}$. Os demais resultados obtidos para quantificação de catequina por CLAE e as condições cromatográficas empregadas para esta análise, estão descritos no item 5.3.2.

5.3 Validação de metodologia analítica para quantificação de catequina por CLAE

5.3.1 Apresentação

Metodologia analítica utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foi validada para separação e quantificação de catequina em produto seco por aspensão de *Maytenus ilicifolia*. O ensaio utilizou uma coluna de RP-C18 com detector ultravioleta a 280 nm e fase móvel constituída de acetonitrila:ácido trifluoracético, em sistema gradiente, com fluxo de 1,0 mL/min. O método foi validado de acordo com *International Conference on Harmonization (ICH)*, utilizando os seguintes parâmetros de validação: exatidão, precisão, linearidade, especificidade, robustez e limites de detecção e quantificação. O método foi aplicado para o extrato comercial (matéria-prima) e para os 32 extratos produzidos de acordo com o desenho experimental proposto. Coeficientes de determinação altos foram obtidos para catequina referência e para o extrato comercial (R^2 0,9993 e 0,9987 respectivamente) com baixo coeficiente de variação (1,05 % e 1,67 % respectivamente).

O manuscrito encontra-se formatado de acordo com o periódico ao qual será submetido. No entanto, para maior facilidade de leitura, figuras e tabelas foram dispostas próximo aos respectivos textos.

5.4 Influência dos parâmetros de processo nas propriedades tecnológicas dos extratos secos por aspersão de *Maytenus ilicifolia*

5.4.1 Apresentação

A discussão dos resultados sobre o estudo da influência de parâmetros de processo nas propriedades tecnológicas de extratos secos por aspersão de *Maytenus ilicifolia* está apresentado a seguir sob a forma de manuscrito a ser submetido ao periódico **Drug Development and Industrial Pharmacy**. Sua formatação atual não corresponde integralmente às instruções do periódico, a fim de facilitar a leitura pela banca. Neste artigo avaliou-se a influência de parâmetros do processo de secagem por aspersão na produção de extratos secos de *Maytenus ilicifolia*. De acordo com desenho experimental fatorial foram analisados quatro parâmetros: a concentração de dióxido de silício coloidal (10 e 30 %), o tempo de dispersão em meio líquido das matérias-primas (0,5 e 4 horas), a temperatura de entrada do ar de secagem na torre de aspersão (150 e 180 °C), e a velocidade de rotação do disco aspersor (9.500 e 11.000 rpm). O teor de umidade residual, a morfologia, a distribuição granulométrica e o fluxo dos pós obtidos, assim como o rendimento do processo e a concentração do marcador catequina foram considerados como respostas ao desenho fatorial. O aumento da temperatura de entrada conduziu a produtos com umidade reduzida e a maior eficiência do processo. A concentração do dióxido de silício coloidal afetou principalmente as propriedades de fluxo e o teor de catequina nos pós produzidos. A maior velocidade de rotação influenciou de modo positivo somente sobre o rendimento do processo.

6 CONCLUSÕES

- A análise do extrato seco de *Maytenus ilicifolia* utilizado como matéria-prima neste trabalho, apresentou resultados de umidade residual e pH em conformidade com os limites preconizados pela literatura. As divergências morfológicas perante outros trabalhos publicados podem ser atribuídas ao tipo de adjuvante, forma de secagem e da especificação do produto de partida.
- O método por cromatografia líquida de alta eficiência desenvolvido e validado para quantificação de catequina em produtos secos por aspersão, contemplou todos os critérios preconizados.
- Aumento no rendimento do processo foi evidenciado quando a velocidade do atomizador, a concentração do Aerosil e a temperatura de entrada estavam nos níveis altos.
- Os produtos secos por aspersão que apresentaram os menores valores de umidade residual foram os produzidos com Aerosil 30 % e temperatura de entrada de 180 °C.
- A temperatura de entrada e a concentração de Aerosil foram os fatores que provocaram alterações morfológicas nas partículas dos produtos secos. Quando ambos estavam em nível alto, causaram uma redução na formação de aglomerados, sendo observadas partículas mais esféricas e distribuição granulométrica mais homogênea.
- O tamanho médio das partículas foi inversamente proporcional à velocidade do atomizador e diretamente proporcional a concentração de Aerosil.
- A concentração de Aerosil foi o principal fator que afetou as propriedades de fluxo dos produtos secos por aspersão, propiciando melhores resultados quando utilizado no nível alto.

- Os ensaios de quantificação do marcador catequina, evidenciaram que a concentração de Aerosil e a temperatura, ambos em nível alto provocaram uma redução no teor de catequina.

7 REFERÊNCIAS

AULTON, M.E. **Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design**. 2 ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 2002. Cap. 26, p. 389-390.

BAGGIO, C.H.; FREITAS, C.S.; OTOFUJI, G.M; CIPRIANI, R.C.; DE SOUZA, L.M.; SASSAKI, G.L.; IACOMINI, M.; MARQUES, M.C.A.; MESIA-VELA, S. Flavonoid-rich fraction of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reiss protects the gastric mucosa of rodents through inhibition of both H⁺,K⁺-ATPase activity and formation of nitric oxide. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 113, p. 433–440, 2007.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada n° 48 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, 18. mar. 2004a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Específica n° 91 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre alterações pós-registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, 18. mar. 2004b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Específica n° 89 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre a Lista de registro simplificado de fitoterápicos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, 18. mar. 2004c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n° 971, de 3 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**, 4.mai.2006a. Disponível em <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2006/GM/GM-971.htm>>. Acesso em 22.jun.2006a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Decreto n° 5.813, de 22 de junho de 2006b. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **Diário Oficial da União**, 23.jun.2006b. Disponível em <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Decreto/D5813.htm>. Acesso em 25.jun.2006b.

BROADHEAD, J.; ROUAN, S.K.E.; RHODES, C.T. The Spray Drying of Pharmaceuticals. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.18, n. 11-12, p. 1169-1206, 1992.

CALIXTO, J.B. Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America: a personal view. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 100, n. 1-2, p.131-134, 2005.

CAMPOS, A.M. **Desenvolvimento de extratos secos nebulizados de *Ilex paraguariensis* St. Hill. Aquifoliaceae (erva-mate)**. Dissertação (Mestrado em

Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 1996.

CARLINI, E.A. (coord.) **Estudo da ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras** (*Maytenus ilicifolia* “espineira-santa” e outras). Brasília: CEME/AFIP, 1988.

CARLINI, E.A.; PETROVICK, P.R. Droga antiulcerogênica de *Maytenus ilicifolia* e processo de obtenção do mesmo. PI9904502-8. **Revista de Propriedade Intelectual**, n. 1558, desp. 3.1, 2000.

CARVALHO, E.L.S. **Desenvolvimento de produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss. – Celastraceae (espineira-santa)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. UFRGS. Porto Alegre, 1997.

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

CORRÊA, M.P. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. Rio de Janeiro: Ministério da Agricultura, Instituto Brasileiro de Desenvolvimento Florestal, 1984. Vol. 6, p. 134–135.

COUTO, A.G. **Desenvolvimento e avaliação tecnológica de granulados contendo produto seco nebulizado de *Phyllanthus niruri* L. – Euphorbiaceae (quebra-pedra)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 2000.

DE PAULA, I.C. **Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato seco nebulizado de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Compositae – marcela**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 1997.

DE SOUZA, K.C.B. **Desenvolvimento de metodologia analíticas e tecnológicas na obtenção de extratos secos nebulizados de *Passiflora edulis* forma flavicarpa**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 1997.

DE SOUZA, L.M.; CIPRIANI, T.R.; IACOMINI, M.; GORIN, P.A.J.; SASSAKI, G.L. HPLC/ESI-MS and NMR analysis of flavonoids and tannins in bioactive extract from leaves of *Maytenus ilicifolia*, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 47, p. 59–67, 2008.

DEVIIENNE, K.F.; RADDI, M.S.G.; POZETTI, G.L. Das plantas medicinais aos fitofármacos. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v. 6, n. 3, p. 11-14, 2004.

DUARTEA, M.R.; DEBURB, M.C. Stem and leaf morphoanatomy of *Maytenus ilicifolia*. **Fitoterapia**. v. 7, p. 41–49, 2005.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. IV ed., São Paulo: Atheneu, 2004.

FOSTER, T.P.; LEATHERMAN, M.W.; Powder Characteristics of Proteins Spray-Dried from Different Spray-Dryers. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 21, n. 15, p. 1705-1723, 1995.

JORGE, R.M.; LEITE, J. P.; OLIVEIRA, A.B.; TAGLIATI, C. A. Evaluation of antinociceptive, anti-inflammatory and antiulcerogenic activities of *Maytenus ilicifolia*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 94, p. 93–100, 2004.

LIST, P.H.; SCHMIDT, P.C. **I farmaci di origine vegetale: tecnologie di estrazione dalle piante medicinali**. Milão:Ulrico Hoepli, 1989.

MARIOT, M. P.; BARBIERI, R. L. **Espinheira-santa: uma alternativa para a pequena propriedade**. Embrapa Clima Temperado – Documentos 177. Versão online. Pelotas: 2006.

MASTERS, K. **Spray Drying Handbook**. 4. ed. London: George Godwin, 1985.

MONTGOMERY, D. C. **Design and Analysis of Experiments**. 5th. New York: John Wiley, 2001.

OKIGBO, R.N.; MMEKA, E.C. An Appraisal of Phytomedicine in Africa. **King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang Science and Technology Journal**, v. 6, n. 2, p. 83-94, 2006.

PAGLIARUSSI, R.S.; BASTOS, J.K.; FREITAS, L.A.P. Fluid bed drying of guaraná (*Paullinia cupana* HBK) extract: effect of process factor on caffeine content. **AAPS PharmSciTech**, v. 7, n. 2, p. E1-E7, 2006.

PEREIRA, A.M.S.; JANUÁRIO, A.H.; QUEIROZ, M.E.E.; BIONDO, R.; FRANÇA, S.C. Evaluation of *Maytenus aquifolia* Mart. and *Maytenus ilicifolia* Mart. chemotypes for tannins, total phenols and triterpenes. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v.8, n.1, p.13-17, 2005.

QUEIROGA, C.L.; SILVA, G.F.; DIAS, P.C.; POSSENTI, A.; DE CARVALHO, J.E. Evaluation of the antiulcerogenic activity of friedelan-3 β -ol and friedelin isolated from *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 72, p. 465–468, 2000.

RAFFIN, R.P.; GUTERRES, S.S.; POHLMANN, A.R.; RÉ, M.I. Powder characteristics of pantoprazole delivery systems produced in different spray-dryer scales. **Drying Technology**, v.24, n.3, p.339 - 348, 2006.

SHAW, F. V. Spray Drying as an Alternative Granulation Technique. In: PARIKJ, D. M. **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. New York: Marcel Dekker, 1997. Cap. 5, p.75-96.

SILVA, D.M. da **Desenvolvimento de forma farmacêutica semi-sólida contendo extrato padronizado de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Asteraceae**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 2003.

SIMÕES, C.M.O.; MENTZ, L.A.; SCHENKEL, E.P.; IRGANG, B.E; STEHMAN, J.R. **Plantas da Medicina Popular no Rio Grande do Sul**. 4 ed. Porto Alegre: UFRGS, 1998.

SOARES, L.A.L. **Obtenção de comprimidos contendo alto teor de produto seco por aspersão de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reissek – Celastraceae. Desenvolvimento tecnológico de produtos intermediários e final**. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 2002.

SOARES, L.A.L; GONZALEZ ORTEGA G.; PETROVICK P.R.; SCHMIDT P.C. Dry Granulation and Compression of Spray-Dried Plant Extracts. **AAPS PharmSciT**, v. 6, n. 3, p. E359-E366, 2005a.

SOARES, L.A.L; GONZALEZ ORTEGA G.; PETROVICK P.R.; SCHMIDT P.C. Optimization of Tablets Containing a High Dose of Spray-Dried Plant Extract: A Technical Note. **AAPS PharmSciT**, v. 6, n. 3, p. E367-E371, 2005b.

SOARES, L.A.L.; OLIVEIRA, A.L.; ORTEGA, G.G.; PETROVICK, P.R. Development and validation of a LC-method for determination of catechin and epicatechin in aqueous extractives from leaves of *Maytenus ilicifolia*. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 36, p. 787–790, 2004.

SONAGLIO, D.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P.R.; BASSANI, V.L. Desenvolvimento tecnológico e produção de fitoterápicos. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. (org.) **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. 1ª reimpr., Porto Alegre: UFRGS, Florianópolis: UFSC, 2004. p. 289-326.

UNITED STATES Pharmacopeia and the National Formulary (USP 30 - NF 25). Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention, 2007.

VELLOSA, J.C.R.; KHALIL, N.M.; FORMENTON, V.A.F.; XIMENES, V.F.; FONSECA, L.M.; FURLAN, M.; BRUNETTI, I.L.; OLIVEIRA, O.M.M.F. Antioxidant activity of *Maytenus ilicifolia* root bark. **Fitoterapia**, v. 77, p. 243-244, 2006.

WENDEL, S.; ÇELIK, M. Uma Visão geral Sobre o Uso da Tecnologia de Spray-Drying. **Pharmaceutical Technology**, Abril, p. 31-45, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO monographs on selected medicinal plants**. V. 1. Genebra: World Health Organization, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine**. Genebra: World Health Organization, 2000.

ZHU, N.; SHARAPIN, N; ZHANG, J. Three glucosides from *Maytenus ilicifolia*. **Phytochemistry**, v. 47, n. 2, p. 265-268, 1998.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)