

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRO REITORIA DE PESQUISA E GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE APOIO A PESQUISA
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE DE OBTENÇÃO DE FORMAS
FARMACÊUTICAS PLÁSTICAS CONTENDO EXTRATO SECO POR
ASPERSÃO DE *CAESALPINIA FERREA* MARTIUS.

Bolsista: Thaira Marrony da Costa Alves, FAPEAM

Manaus
2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRO REITORIA DE PESQUISA E GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE APOIO A PESQUISA
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

RELATÓRIO FINAL

PIB-S/0018/2009

AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE DE OBTENÇÃO DE FORMAS
FARMACÊUTICAS PLÁSTICAS CONTENDO EXTRATO SECO POR
ASPERSÃO DE *CAESALPINIA FERREA MARTIUS*.

Bolsista: Thaira Marrony da Costa Alves, FAPEAM

Orientadora: Prof^a Dr^a Tatiane Pereira de Souza

Manaus

2010

APRESENTAÇÃO

Neste relatório são descritas as atividades realizadas no período correspondente a agosto de dois mil e nove a julho de dois mil e dez. O trabalho contém introdução, objetivos, revisão bibliográfica sobre o tema, descrição da metodologia empregada, resultados e discussão e a bibliografia consultada.

RESUMO

Caesalpinia ferrea Mart., conhecida popularmente como Jucá ou Pau-Ferro, é uma árvore leguminosa largamente distribuída nas regiões norte e nordeste do Brasil. Considerando que a espécie vegetal, amplamente utilizada na medicina tradicional, apresenta estudos que indicam promissoras atividades farmacológicas, destacando excelente potencial antioxidante, o presente trabalho tem como objetivo verificar a viabilidade da obtenção de formulações plásticas a partir de matéria-prima vegetal composta por vagens de *C. ferrea*. Para isso, a matéria-prima vegetal foi caracterizada através de perda por dessecação, teor extrativo e análise granulométrica por tamisação, utilizando técnicas descritas na Farmacopéia Brasileira e códigos oficiais. A partir da matéria-prima vegetal foram obtidos solução extrativa e extrato seco por aspersão, os quais foram incorporados em bases semi-sólidas a fim de verificar a viabilidade de obtenção de uma formulação plástica com características tecnológicas apropriadas. Os resultados demonstraram que as formulações possuem um comportamento pseudoplástico, com leve tixotropia, que são características comuns para formulações dermocosméticas. Formulações com ESCF na concentração de 2,5% apresentaram fungos em menor intervalo de tempo.

Palavras chaves: Juca, extrato seco, formas farmacêuticas plásticas

ABSTRACT

Caesalpinia ferrea Mart., popularly known as Jucá or Pau-Ferro, is a leguminous tree widely distributed in northern and northeastern Brazil. Whereas the plant species, widely used in traditional medicine, has studies that show promising pharmacological activities, highlighting excellent antioxidant potential, this study aims to verify the feasibility of obtaining plastic dosage forms from vegetable raw material consists of dry fruits of *C. ferrea*. For this, the raw plant was characterized by loss on drying, extractive content and particle size analysis by sieving, using techniques described in the Brazilian Pharmacopoeia and official codes. From the vegetable raw material were obtained extraction solution and spray dried extract, which were incorporated into semi-solid bases to verify the feasibility of obtaining a plastic formulation with appropriate technological features. The results showed that the formulations have a pseudoplastic behavior, with a slight thixotropy, which are common features for dermocosmetic formulations. Formulations with ESCF at a concentration of 2.5% had fungi in a shorter period of time.

Key words: Jucá, dry extract, plastic dosage forms

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- <i>Caesalpinia ferrea</i> Martius	15
Figura 2- Esquema do <i>spray-dryer</i> e do fluxo do ar de secagem.....	19
Figura 3- Histograma de distribuição granulométrica	27
Figura 4- Curva de retenção e passagem da MPV	27
Figura 5- Gel contendo 5% de ESCF Carbopol 940® e Pemulen TRI®.....	29
Figura 6- Gel contendo 1% de ESCF Carbopol 940® e Pemulen TRI®.....	29
Figura 7- Gel de Natrosol® contendo 1% de ESCF e 2,5% de ESCF.....	29
Figura 8- Formulação de Pemulen TRI® com ESCF 5% e 2,5% após centrifugação	31
Figura 9- Formulação de Creme Lanette com ESCF 5% e 2,5% após centrifugação	31
Figura 10- Formulação de Carbopol 940® com ESCF 2,5% e 5% após centrifugação	32
Figura 11- Reograma Carbopol 940® com ESCF 2,5% inicial.	34
Figura 12- Reograma Carbopol 940® com ESACF 5% inicial e final	35
Figura 13- Reograma da Formulação de Pemulen® com ESCF 2,5%.	35
Figura 14- Reogramas da Formulação de Pemulen® com ESCF 5%.....	35
Figura 15- Reogramas das Formulações de Creme Lanette com ESCF 2,5%.....	36
Figura 16- Reograma da Formulação de Creme Lanette com ESCF 5%	36
Figura 17- Pemulen® com ESCF a 2,5 % com fungos	37
Figura 18- Carbopol 940® com ESCF a 2,5% com fungos	38
Figura 19- Pemulen ® com ESCF a 5% com fungos.	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Composição da emulsão.....	23
Tabela 2- Composição dos géis.....	24
Tabela 3- Caracterização da matéria-prima vegetal.....	26
Tabela 4- Caracterização do ESA de <i>Caesalpinia ferrea</i>	28
Tabela 5- Viscosidade determinada com tensão de cisalhamento com velocidade de agitação de 1,5 rpm.....	33

SUMÁRIO

Apresentação	III
Resumo.....	IV
Abstract.....	V
Lista de figuras	VI
Lista de tabelas	VII
1. Introdução	10
2. Objetivos	13
3. Revisão bibliográfica	14
3.1 <i>Caesalpinia férrea</i>	14
3.1.1 Aspectos etnofarmacologicos e pré-clínicos.....	15
3.2 Secagem por aspensão – Spray-dryer.....	17
4. Metodologia.....	20
4.1. Material Vegetal.....	20
4.2. Caracterização da matéria-prima vegetal.....	20
4.2.1. Determinação de perda por dessecação	20
4.2.2 Análise granulométrica por tamisação	20
4.2.3. Teor de extrativos	20
4.3. Obtenção do extrato seco por aspensão (ESA)	21
4.4 Caracterização do extrato seco por aspensão (ESA).....	21
4.4.1 Avaliação das características macroscópicas.....	21
4.4.2 Umidade residual	21
4.4.3 Determinação do Teor de Taninos Totais.....	22
4.5. Preparação das formulações.....	23
4.5.1 Emulsões	23

4.5.2 Géis	24
4.6. Avaliação das propriedades físico-químicas das formulações	24
4.6.1 Análise macroscópica	24
4.6.2 Determinação do pH	25
4.6.3 Avaliação do comportamento reológico	25
4.6.4 Teste de centrifugação	25
4.6.5 Ensaio preliminar de estabilidade	25
4.7 Análises estatística	25
5. Resultados e discussão.....	26
5.1. Caracterização da Matéria-Prima Vegetal (MPV).....	26
5.2. Caracterização do extrato seco por aspensão (ESA).....	28
5.3. Estudos preliminares para seleção das formulações	28
5.4. Formulações.....	30
5.5. Avaliação das propriedades físico-químicas das formulações	30
5.5.1 Avaliação do comportamento reológico	32
6. Conclusão	39
7. Referências	40
8. Cronograma	47

1. INTRODUÇÃO

As pesquisas com plantas medicinais estão em contínua expansão visando à elaboração de produtos terapêuticos mais eficazes, seguros e menos danosos ao ser humano e ao meio ambiente. No entanto, o Brasil, infelizmente, apesar de ser detentor de uma extensa flora, não apresenta papel de destaque no mercado mundial de fitoterápicos (YUNES e col., 2001). Entre os fatores que favorecem esse cenário nacional destaca-se a carência de estudos tecnológicos, capazes de transformar as plantas medicinais, com potencial terapêutico, em um produto que possa ser utilizado com exatidão de dosagem, garantindo eficácia e segurança clínica ao paciente.

Os vegetais são excelentes fontes de matéria-prima na busca de novas drogas, tendo se em vista que a diversidade molecular dos produtos naturais é muito superior àquela derivada dos processos de síntese química. A fantástica variedade e complexidade de metabólitos biossintetizados pelas plantas sofrem a influência dos estímulos ambientais, bastante variáveis, de natureza química, física e biológica, sobre sua composição química, sintetizando moléculas de estruturas complexas e com grande diversidade de esqueletos e grupos químicos funcionais (ALVES, 2001; RISSATO et al, 2004).

Deve-se ainda ressaltar a importância dos compostos de origem vegetal na medicina moderna, pois entre 1984 e 1994, dos medicamentos aprovados pelo Ministério da Saúde, 6% foram extraídos diretamente de espécies vegetais, 24% foram produzidos a partir de produtos derivados de vegetais e 9% foram desenvolvidos através de modelagem molecular de estruturas químicas de compostos vegetais que serviram como protótipos. Atualmente, metade dos 25 medicamentos de maior utilização no mundo foi originada de metabólitos secundários de vegetais (ALVES, 2001).

Em um contexto geral, a utilização de extratos de plantas com propósito medicinais tem suscitado maior interesse nos últimos anos. No entanto, os extratos secos são preferidos aos líquidos pelas suas inúmeras vantagens, dentre as quais incluem-se, maior estabilidade por eles gerada, padronização mais fácil, maior concentração de compostos ativos e também a possibilidade de utilização para a manufatura de diferentes tipos de formas farmacêuticas.(PAGLIARUSSI et al.,2006)

Caesalpinia ferrea Mart., conhecida popularmente como Jucá ou Pau-Ferro, é uma árvore leguminosa largamente distribuída nas regiões norte e nordeste do Brasil e, amplamente utilizada na medicina popular como antiinflamatório, cicatrizante e auxiliar no tratamento da anemia (CARVALHO et al., 2006). Algumas estudos farmacológicos têm sido realizados no sentido de comprovar a atividade terapêutica desta espécie vegetal, destacando-se a atividade anti-úlceras e anti-diabética (BACHI et al., 1995; UEDA et al., 2001), tais pesquisas demonstram que extratos obtidos a partir dos frutos da *C. ferrea* apresentam marcante atividade antiinflamatória dose-dependente e capacidade de inibição da aldose-redutase, importante enzima no metabolismo de diabéticos (BACHI et al., 1995; UEDA et al., 2001). Além dessas propriedades, a literatura relata resultados promissores no tratamento de câncer de pele (NAKAMURA et al., 2002).

Dentre os constituintes químicos descritos na literatura destaca-se a presença de polifenóis, onde ácido gálico e ácido elágico podem ser as possíveis substâncias químicas responsáveis por parte da atividade biológica dos frutos da *C. ferrea* (UEDA et al., 2004). Estudos realizados com esta espécie vegetal pelo grupo de pesquisa em produtos naturais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas demonstram promissora atividade antioxidante (dados ainda não publicados), o que pode ser atribuído à riqueza de polifenóis presente na sua constituição química.

A transformação de soluções extrativas em extratos secos através de diversos métodos de secagem visa, além de sua concentração, a obtenção de um produto com melhores características tecnológicas. A secagem por aspersão ou nebulização em *spray-drier* tem sido indicada, por pesquisas em desenvolvimento tecnológico realizadas durante os últimos anos, como uma das técnicas mais importantes na produção de pós que podem ser incorporados em formulações de comprimidos, granulados, cápsulas, pomadas (BIRCHAL et al., 2005 LINDEN et al., 2000,. DE SOUZA et al., 2000; DE PAULA, et al., 1998)

O produto seco por aspersão é uma forma intermediária que pode ser utilizada para a produção de várias formas farmacêuticas apresentando como vantagem a facilidade de manuseio e maior estabilidade (VOIGT, 2000; LIBERMAN & LACHMAN, 1989; SHAH et al., 1996).

No banco de teses da CAPES, há registro de 35 trabalhos (teses e ou dissertações) sobre a *C. ferrea*. No entanto, a maioria relacionada com estudos farmacológicos e agrônômicos, porém carecendo de pesquisas relacionadas à padronização de produtos derivados e métodos analíticos para identificação de marcadores químicos e controle de qualidade da matéria-prima vegetal. Dessa forma os estudos existentes fornecem subsídios e destacam essa espécie vegetal como bastante promissora para o desenvolvimento de produtos derivados, considerando a comprovada atividade biológica e viabilidade de cultivo da espécie vegetal.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL:

Avaliar a viabilidade de obtenção de formas farmacêuticas plásticas a partir de extrato seco de *Caesalpinia ferrea* Martius

2.1.1 ESPECÍFICOS:

- Obter o extrato seco por aspensão de *Caesalpinia ferrea*;
- Caracterizar o extrato seco por aspensão *Caesalpinia ferrea*;
- Preparar formulações plásticas de aplicação tópica, emulsões e géis, contendo extrato seco por aspensão de *C. ferrea*;
- Avaliação das propriedades físico-químicas das formulações emulsões e géis.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 *Caesalpinia ferrea*

Caesalpinia ferrea Mart. é uma espécie arbórea distribuída por toda a região tropical do Brasil. É popularmente conhecida como pau-ferro ou jucá e tem importância econômica, principalmente na indústria de fármacos e na construção civil, (GALDINO et. al., 2007).

É uma árvore de grande porte pertencente à família Fabaceae Caesalpinioideae, a qual compreende uma das maiores famílias dentre as dicotiledôneas, com cerca de 650 gêneros que reúnem mais de 18000 espécies. A subfamília Caesalpinioideae consiste de aproximadamente 150 gêneros e 2200 espécies, distribuídas nas regiões tropicais e subtropicais (CRONQUIST, 1981).

Árvore de grande porte podendo atingir até 30 metros de altura, de tronco linheiro, cilíndrico, com casca lisa com grandes manchas brancas sobre fundo escuro (PENNA, 1946). Possui flores amarelas pequenas e em cacho, frutos de cor marrom escura, do tipo legume (vagem), com sementes escuras; folhas compostas; com tronco curto de 40-60 cm de diâmetro, que fornece madeira para construção civil e lenha. A árvore (figura 1) é bastante ornamental, podendo ser empregada na arborização de ruas e avenidas e aproveitadas para o plantio em áreas degradadas. (PIO CORREA,1984; LORENZI,2002).



Figura 1: Árvore de *Caesalpinia ferrea*

(Fonte: <http://www.flickr.com/photos/mauroguanandi/3209819488/>)

Um estudo fitoquímico preliminar dos extratos hidroalcoólicos da casca do caule e das folhas demonstrou a presença de flavonóides, saponinas, taninos, cumarinas, esteróides e compostos fenólicos (GONZALEZ; BARROS; BACCHI, 2004).

3.1.1 Estudos Etnofarmacológicos e Pré-clínicos

A *Caesalpinia ferrea* Martius é uma árvore nativa do Brasil, empregada na medicina popular para o tratamento de afecções bronco-pulmonares e distúrbios gastrintestinais. Experimentos em animais indicaram atividade analgésica, antiinflamatória e antiulcera para extratos dos frutos e caule da planta (BACCHI, 1996). Recentemente Frasson (2002) relatou a atividade antimicrobiana *in vitro* do extrato e de frações obtidas a partir de caules da planta.

Na medicina popular, são inúmeras as propriedades terapêuticas descritas para *C. ferrea*, que inclui o uso da entrecasca para o tratamento de feridas, contusões, combate à asma e à tosse crônica (Braga, 1976). Os frutos são antidiarréicos, anticatarrais e cicatrizantes e as raízes são antitérmicas (Maia, 2004). Bacchi & Sertie (1988) descreveram o efeito do extrato aquoso bruto contra úlceras gástricas, além das atividades antiinflamatória e analgésica relatadas por Thomas *et al.* (1988) e Carvalho *et al.* (1996). De *C.*

ferrea foram ainda caracterizadas as atividades cardiotônica, antimicrobiana, analgésica e antiinflamatória (Carvalho *et al.*, 1996), antihistamínica, antialérgica, anticoagulante e hepatotóxica (Di Stasi *et al.*, 2002).

A literatura registra alguns estudos farmacológicos visando a comprovação dos usos pela medicina popular (NAKAMURA *et al.*, 2002; UEDA *et al.*, 2004; CARVALHO *et al.*, 2006). Estudos recentes demonstram que a *C. ferrea* apresenta uma molécula chamada paufferol (uma chalcona trimérica fundida a um anel ciclobutano), que tem demonstrado ser um potente inibidor da topoisomerase II. Mostrou também ser uma potente indutora da apoptose na leucemia mieloide humana, contra as células HL 60. Um extrato de acetona do caule de *C. ferrea* apresentou potente atividade inibitória contra topo II e proliferação celular em células HL60. Portanto, apresenta-se como, um possível, agente anticancerígeno (NOZAKI *et al.*, 2007).

O estudo de citotoxicidade foi feito em ratos do tipo Wistar, nos quais foi administrado o extrato aquoso do fruto de *Caesalpinia ferrea* em três concentrações diferentes, 500, 1000 e 1500 mg/kg de extrato e ciclofosfamida 30 mg/Kg. Após 24h da administração, células dos ossos dos ratos foram coletadas e nenhuma alteração significativa foi observada quanto a aberrações cromossômicas ou mutações durante a mitose nos ratos em estudo quando comparados com o grupo controle tratados apenas com água, sendo assim o estudo sugere que o extrato testado não possui citotoxicidade (SOUZA *et al.*, 2006).

Os frutos secos de *Caesalpinia ferrea* Martius são usados para o tratamento de diabetes (HASHIMOTO, 1996). Extratos etanólicos (80%) de *C. ferrea* demonstraram atividade inibitória para aldose redutase, portanto, benefícios no tratamento de Diabetes (UEDA *et al.*, 2001).

Estudos demonstram que *C. ferrea* induz hipotensão associada à taquicardia em ratos normotensos, porém, em dose de 40 mg/kg, induz transitória bradiarritmias. Além disso, induz a vasodilatação na artéria mesentérica em ratos que parece ser principalmente mediado pelo sistema de abertura dos canais K⁺ de ATP-sensíveis. Esta planta parece ter um potencial de utilização clínica de doenças cardiovasculares, no entanto, mais estudos são necessários para avaliar a sua segurança e a margem terapêutica antes do uso humano (MENEZES *et al.*, 2007).

A raiz tem sido usada como um agente antipirético. Uma infusão de casca do caule foi usada para tratar diarreia e enterocolite (BALBACH, 1972).

O extrato aquoso de *C. ferrea* mostrou-se ainda eficaz no estímulo da mielopoiese frente a listeriose e tumor ascítico de Ehrlich em ratos, promovendo certa proteção contra a dose letal de *Listeria monocytogenes* e aumentando a sobrevivência dos animais respectivamente. (QUEIROZ *et al.*, 2001)

Suas ações analgésicas e antiinflamatórias foram comparadas com substâncias que são consideradas normais para essas atividades. Com base nos resultados obtidos, o extrato aquoso bruto de frutos de *C. ferrea* apresentou propriedades antiinflamatórias que apoiam a sua utilização no tratamento popular de algumas doenças (CARVALHO *et al.*, 2006).

3.2 Secagem por aspersão – *Spray Dryer*

Secagem por aspersão ou secagem por nebulização é a transformação de líquidos de baixa ou alta viscosidade, mesmo aqueles que são quase pastosos, em produto seco e pulverizado em uma única operação. O líquido ou pasta são atomizados usando-se um sistema centrífugo ou de alta pressão, onde as gotículas atomizadas entram em contato, imediatamente, com um fluxo de ar quente. A rápida evaporação permite manter baixa a temperatura do produto. A transferência de calor e de massa são realizadas pelo contato direto entre o gás quente e as gotículas dispersas. As partículas finas são separadas do gás em ciclones externos ou em mangas coletoras. (McCabe, Smith, 1956; Masters, 1976; Linoya *et al.*, 1991; Van't Land, 1991).

A tecnologia *spray-drying* é muito utilizada em diversos segmentos industriais, incluindo o farmacêutico e o alimentício. Embora seja uma tecnologia que necessita de altos investimentos em instalações e operação, muitas são as vantagens que justificam sua aplicabilidade. Estas vantagens incluem a produção de partículas de qualidade consistente, a facilidade em relação ao uso contínuo, a viabilidade da técnica em materiais termossensíveis e termorresistentes, a capacidade de processar diversos tipos de matérias-primas. No entanto, para aplicabilidade adequada da técnica, existem diversos aspectos que devem ser considerados. Dentre eles estão à avaliação

das características do produto e ou da formulação a secar, dos parâmetros de processo e o tipo específico de partícula a ser produzida (Wendel, Celik, 1998).

A otimização das características físicas e químicas dos produtos obtidos através desta técnica envolve, geralmente, a comparação entre parâmetros de processo, tais como aquecimento, volume de ar, tipo de bico atomizador, vazão do material a ser seco ou do sistema de atomização e temperatura do ar de secagem. Os parâmetros de formulação são avaliados conjuntamente com os de processo. É importante se verificar, por exemplo, quando se eleva a temperatura, se não existe extensa desnaturação protéica, perda de aromas e flavorizantes, assim como comprometimento da solubilidade, estabilidade e compactação (Rhodes, 1990; Wendel, Celik, 1998).

No *spray-dryer* (figura 2) o aquecimento e a transferência de massa durante a secagem ocorrem com filmes de ar e vapor ao redor das gotículas. Esta proteção do vapor mantém a partícula na temperatura de saturação. Como a partícula não se torna seca, a evaporação continua acontecendo e a temperatura dos sólidos não se aproxima da temperatura da saída da secagem. Devido a isto, produtos sensíveis podem ser secos em temperaturas relativamente altas. O formato da maior parte das partículas atomizadas é esférico, que garante boa fluidez ao material particulado obtido. (Lannes; Medeiros, 2003)

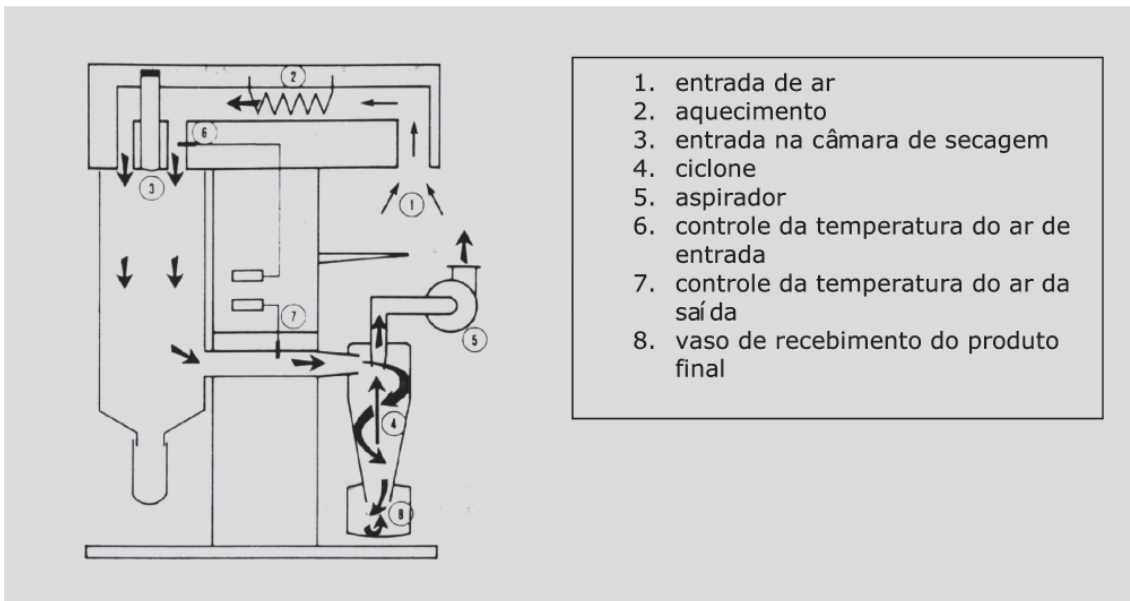


Figura 2 - Esquema do *spray-dryer* e do fluxo do ar de secagem (Lannes; Medeiros, 2003)

Com objetivo de obter produtos intermediários com melhores características tecnológicas, esse processo tem gerado resultados satisfatórios no desenvolvimento de produtos farmacêuticos oriundos de plantas medicinais. (BASSANI *et al.*, 2005). Fatores como umidade e atividade de água são de grande importância no estudo do produto obtido. A definição do processo e a adequação dos parâmetros de operação do equipamento são particulares a cada produto final desejado, em função das características que se deseja a ele imprimir (Straatsma *et al.*, 1999).

4. METODOLOGIA

4.1 Material vegetal

Vagens, sem as sementes, de *Caesalpinia ferrea* foram obtidas de cultivo experimental do Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônica (INPA).

4.2 Caracterização da Matéria-Prima Vegetal

4.2.1 Determinação de perda por dessecação (F. Bras. IV,1988)

Cerca de 0,5 g, exatamente pesados, da amostra foram colocados em pesa filtro, previamente tarado, e levados para estufa a $105^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$ por um período de 2 horas, em seguida os pesa-filtros foram resfriados em dessecador por 20 minutos e pesados. Este procedimento foi repetido até peso constante. Depois disto foi calculada a diferença de peso entre a amostra inicial e a final determinando-se a perda por dessecação. O ensaio foi realizado em triplicata.

4.2.2. Análise granulométrica por tamisação (VOIGT, 2000)

Cerca de 50 g da matéria-prima vegetal, exatamente pesados, foram submetidos a passagem através de tamises com abertura de malha de 1,00; 0,800; 0,710; 0,600; 0,500; 0,400; 0,330 e 0,250 mm. A tamisação foi realizada, em tamisador, a 60 vibrações por segundo durante 15 min. As frações retidas nos tamises e coletor foram pesadas e os dados analisados por método gráfico. Foram construídas curvas de retenção e passagem, e histograma de distribuição, a fim de se obter o diâmetro médio de partículas do pó. Os resultados expressam a média de três determinações.

4.2.3. Teor de extrativos (BUNDESVEREINIGUNG, 1986)

Cerca de 1 g da matéria-prima vegetal foi colocada em erlemeyer adicionado de 100 mL de água destilada, pesado o conjunto, e submetido a extração por decocção durante 10 minutos. Após resfriamento, pesou-se

novamente o conjunto reconstitui-se a massa inicial com água destilada, filtrou-se desprezando os primeiros 20 mL do filtrado. Cerca de 20 g do filtrado, pesados, foram colocados em pesa-filtro, previamente tarado, e evaporados a secura em banho-maria, com agitação ocasional. Após a evaporação, o pesa-filtro, contendo a amostra, foi levado a estufa 105 °C ± 2 °C até peso constante, calculando-se o teor de sólidos. O resultado foi expresso pela média de três determinações e o teor extrativo foi calculado segundo a equação abaixo:

$$TE = (g \times FD \times 100) / (m - pd)$$

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

4.3 Obtenção do extrato seco por aspersão (ESA)

O extrato seco por aspersão foi obtido em Mini Spray Drier (modelo MSD 1,0 da Labmaq) através da secagem de uma solução extrativa preparada através de decocção, sob refluxo, utilizando água como solvente.

4.4 Caracterização do extrato seco por aspersão (ESA)

4.4.1 Avaliação das características macroscópicas (CARVALHO, 1997)

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

4.4.2 Umidade residual (F. Bras. IV, 1988)

A umidade residual foi determinada por método gravimétrico, utilizando-se estufa a 105 °C.

4.4.3 Determinação do Teor de Taninos Totais (BÖHME e HARTKE, 1976; modificado por MARTINS, 1998)

A determinação quantitativa do teor de taninos totais foi realizada indiretamente pela diferença entre os teores de polifenóis totais e fração não-tanante presentes na solução extrativa. Os doseamentos foram realizados através de medição direta em espectrofotômetro. Foi utilizada caseína como agente precipitante dos taninos e ácido gálico como substância de referência.

O teor de taninos totais foi calculado através da diferença entre o teor de polifenóis totais e da fração não-tanante, através das equações 1,2 e 3.

$$PFT = \frac{A1 \cdot FD}{(m - p) \cdot A_{1cm}^{\%}} \text{ (Equação 1)} \qquad FNT = \frac{A2 \cdot FD}{(m - p) \cdot A_{1cm}^{\%}} \text{ (Equação 2)}$$

$$TT = PFT - FNT \text{ (Equação 3)}$$

onde: PFT = polifenóis totais (g%); FNT = fração não-tanante (g%); TT = taninos totais; A1 = absorvância de polifenóis totais; A2 = absorvância da fração não-tanante; FD = fator de diluição; m = massa de matéria-prima vegetal (g); p = perda por dessecação de matéria-prima vegetal (g); A1^{1%} = coeficiente de absorção específica do ácido gálico.

- Determinação de polifenóis totais (PT)

Preparou-se uma solução-mae utilizando-se 0,01g de extrato seco diluído em 100 mL de água, em seguida transferiu-se uma alíquota de 5 mL dessa solução para um balão de 25 mL de completou-se o volume com água destilada, então realizou-se a leitura da absorvância em comprimento de onda a 264 nm. O ensaio foi realizado em triplicata.

- Determinação da fração não-tanante (FNT)

150 mg de caseína foi adicionado a 10,0 mL da solução-mãe. A mistura foi agitada em agitador magnético, durante uma hora e, em seguida, filtrada com papel filtro. 5,0 mL do filtrado foi transferido para um balão volumétrico de 25 mL e o volume completado com água destilada, sendo realizada leitura da absorbância em comprimento de onda a 264 nm. O ensaio foi realizado em triplicata.

4.5 Preparação das formulações

Foram preparadas formulações de emulsão e gel contendo extrato seco de *C. ferrea*.

4.5.1 Emulsão

Foi avaliada de emulsão óleo em água (tabela 1), utilizando-se cera autoemulsionável do tipo aniônica (Lanette N[®]) e o extrato seco de *C. ferrea* como componente da fase externa das mesmas.

Tabela 1: Composição da emulsão

Componentes	Concentração
Lanette N [®]	13,5
Vaselina líquida	10
Glicerina	10
Nipasol [®]	0,15
Nipagin [®]	0,15
Água q.s.p.	100,0 mL

A emulsão foi preparada conforme a técnica usual de preparação, ou seja, as fases hidrofílica e lipofílica foram aquecidas separadamente, à temperatura de 70°C e emulsificadas em geral, após fusão dos componentes oleosos e a dissolução dos componentes hidrossolúveis, vertendo-se lentamente, a fase hidrofílica sobre a fase lipofílica e posterior homogeneização

e resfriamento. Após a preparação da base, o ESA foi incorporado à mesma, em duas concentrações 2,5% e 5,0%, com posterior homogeneização.

As emulsões foram acondicionadas em frascos de polietileno com tampa rosqueável.

4.5.2 Géis

Dispersões coloidais contendo extrato seco foram preparadas mediante a dispersão dos polímeros em água e com a utilização de tensoativos (tabela 2).

Tabela 2. Composição dos géis.

Componentes	Carbopol 940	Pemulen
Carbopol 940 ®	1,5	-
Pemulen ®	-	1,5
Trietanolamina	1,0	1,0
Nipagin ®	0,1	0,1
Água q.s.p.	100,0 mL	100,0 mL

Os géis foram preparados em geral, e, após completa mistura dos componentes, o extrato seco foi incorporado em duas concentrações 2,5% e 5,0% à formulação, com posterior homogeneização.

Da mesma forma que para a emulsão, os géis foram acondicionados em frascos de polietileno com tampa rosqueável.

4.6 Avaliação das propriedades físico-químicas das formulações

4.6.1 Análise macroscópica (SEILLER e PUISIEUX, 1983)

Foram avaliadas as características visuais das formulações em estudo, no que se refere a cor, odor e aspecto.

4.6.2 Determinação do pH

A medida dos valores de pH das formulações foi realizada nas tiras indicadoras de pH.

4.6.3 Avaliação do comportamento reológico (VOIGT e BORNSCHEIN, 1982; MARTIN *et al.*, 1993)

As características reológicas das amostras foram avaliadas com auxílio de viscosímetros rotacionais Brookfield. Um minuto após ajuste de cada fator de velocidade foi efetuada a leitura dos valores de viscosidade e tensão de cisalhamento. A viscosidade foi determinada a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

4.6.4 Teste de centrifugação (SEILLER e PUISIEUX, 1983).

A avaliação da estabilidade das formulações frente á centrifugação foi realizada empregando-se 5 g das amostras em estudo, centrifugando-se a 3000 rpm, durante 30 minutos.

4.6.5 Ensaio preliminar de estabilidade

Todas as formulações foram armazenadas a temperatura ambiente por um período de 42 dias, sendo a cada semana realizada a avaliação da aparência macroscópica, pH e comportamento reológico.

4.7 Análise estatística

Os resultados dos experimentos são expressos através de média aritmética e desvio padrão.

5. RESULTADO E DISCUSSÃO

5.1. Caracterização da Matéria-Prima Vegetal (MPV)

Para caracterização da MPV foram analisados alguns parâmetros físico-químicos: análise granulométrica e perda por dissecação. Com os seguintes resultados na tabela abaixo.

Tabela 3. Caracterização da matéria-prima vegetal

Ensaio	Resultado $X \pm s$
Perda por Dissecação (%)	16,06 ± 0,49
Diâmetro médio (μm)	605,2
Teor extrativo (%)	24,58 ± 2,04

A perda por dessecação indica o teor de umidade, pois o seu excesso na material vegetal pode promover o crescimento microbiano, a presença de fungos ou insetos e a deterioração de substâncias por hidrólise. Foi observado na MPV em estudo um resultado acima de 14% indicando que a operação de secagem utilizada para obtenção da MPV foi deficiente em eliminar o conteúdo de umidade residual, uma vez que seguindo literaturas especializadas, o máximo permitido é de 14%, evitando, assim, o desenvolvimento de microorganismo que possam comprometer a estabilidade e contaminar os produtos elaborados a partir da MPV (LIST e SCHMIDT, 1989). Por estar com umidade alta foi colocado novamente na estufa por 24 horas, e foi feita outra PD, apresentando resultado de 13,62% \pm 0,33%, assim apropriado para armazenamento.

A análise granulométrica determina do diâmetro médio de partícula, que é importante para garantir a reprodutibilidade do processo extrativo, uma vez que a superfície de contato entre o líquido extrator e a droga vegetal influencia na extração (LIST e SCHMIDT, 1989). A padronização da granulometria da matéria-prima vegetal é interessante do ponto de vista tecnológico, uma vez que partículas muito grandes e muito reduzidas costumam diminuir a eficiência do processo extrativo (LIST e SCHMIDT, 1989), sendo assim, um diâmetro

médio em torno de 500 μm é bastante favorável para a extração dos componentes químicos.

O histograma de distribuição granulométrico (figura 3) indica que, cerca de 35% das partículas estão distribuídas na faixa de menor tamanho, isto é, na faixa menor de 250 μm . No entanto, considerando o total de partículas, o diâmetro médio do pó foi de 605,2 μm , o que pode ser constatado através do gráfico de retenção e passagem (Figura 4), apresentando-se como um tamanho adequado para o processo extrativo.

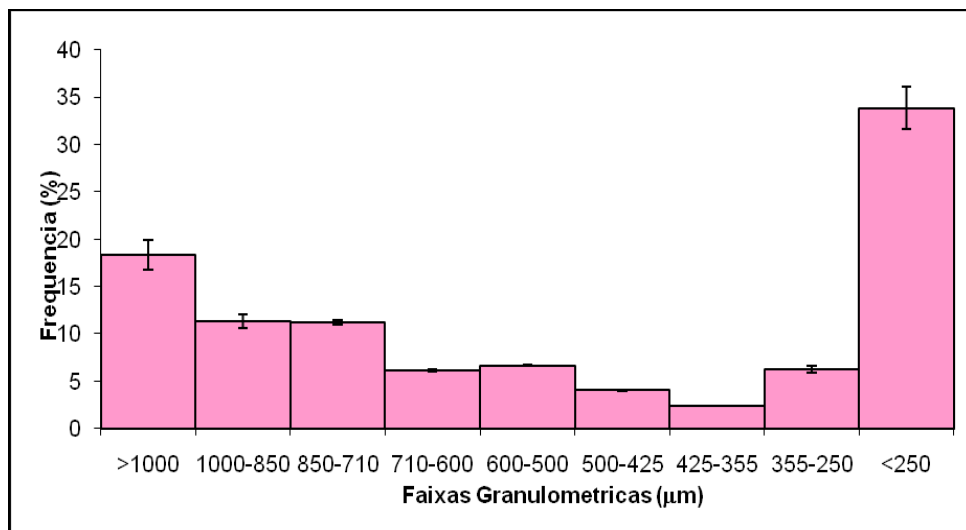


Figura 3: Histograma de distribuição granulométrica

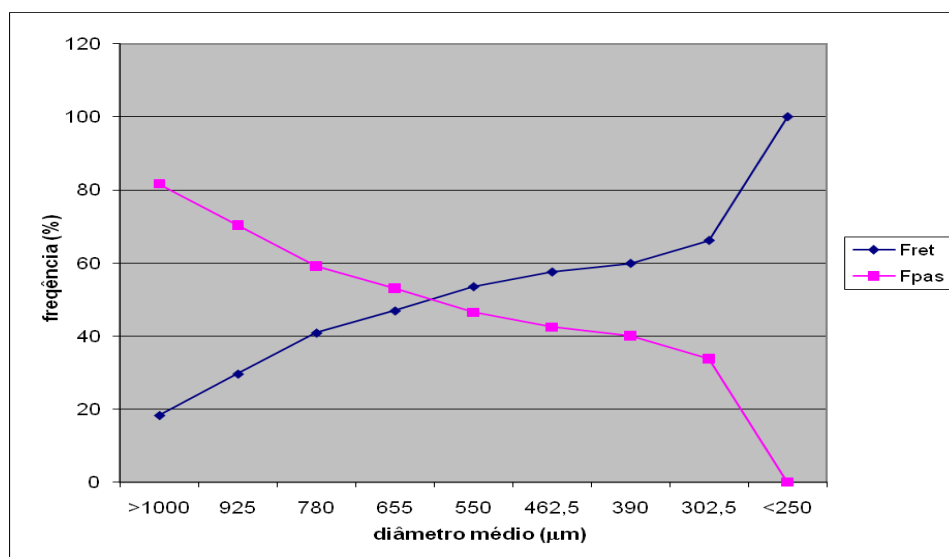


Figura 4: Gráfico de retenção e passagem da matéria-prima vegetal

O teor extrativo descreve a quantidade de sólidos solúvel presentes na matéria-prima vegetal e, também, a eficiência da água em extrair as substâncias presentes nas células vegetais (LIST e SCMIDT, 1989). Na MPV estudada encontrou-se um teor extrativo significativo de 24,58%.

5.2 Caracterização do extrato seco por aspersão (ESA)

O extrato seco por aspersão de *Caesalpinia ferrea* no aspecto visual mostrou-se um pó de coloração marrom claro. Na tabela 4 estão descritas as características do extrato seco por aspersão.

Tabela 4: Caracterização do ESA de *Caesalpinia ferrea*

Ensaio	Valor $X \pm s$
Teor de Taninos (g%)	10,19 \pm 0,24
Umidade Residual (%)	9,6446 \pm 0,60

Encontrou-se um elevado teor de taninos totais, o que demonstra que a espécie vegetal estudada possui componentes fenólicos, podendo estes terem influência em sua ação terapêutica. Por outro lado, a umidade residual apresentou-se alta, o que indica que a elevada higroscopia do extrato seco, exigindo cuidados no armazenamento a fim de evitar deterioração e contaminação.

5.3. Estudos preliminares para seleção das formulações

Para obtenção de géis contendo extrato seco de *Caesalpinia ferrea* (ESCF), inicialmente foram avaliados polímeros derivados do ácido poliacrílico (Carbopol 940® e Pemulen TRI®) e derivados de celulose (Natrosol® e Hidroxipropilcelulose).

Todas os géis foram preparados na concentração de 1,5% e incorporado o ESCF na concentração de 1; 2,5 e 5,0%, previamente solubilizado em propilenoglicol. Os derivados de celulose não se mostraram bons para incorporação do ESCF, uma vez que houve precipitação do extrato e quebra da

rede polimérica a partir da concentração de 2,5%. Enquanto que os carbômeros mostram-se boas bases para incorporação do ESCF em todas as concentrações avaliadas.

As figuras 5, 6 e 7 ilustram as características macroscópicas dos géis obtidos com diferentes polímeros e concentrações de ESCF.

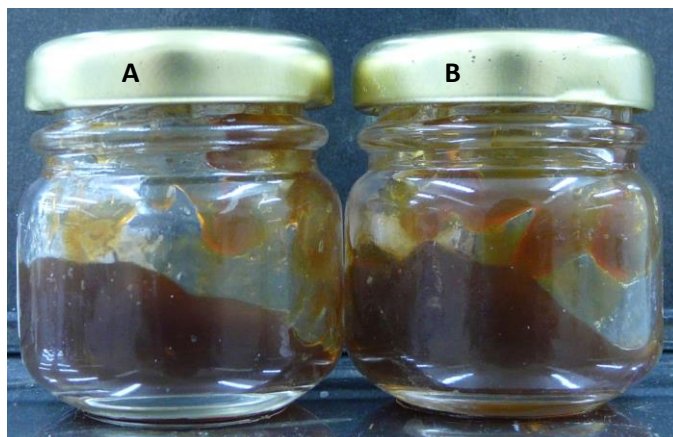


Figura 5: Gel contendo 5% de ESCF (A) Carbopol 940® (B) Pemulen TRI®

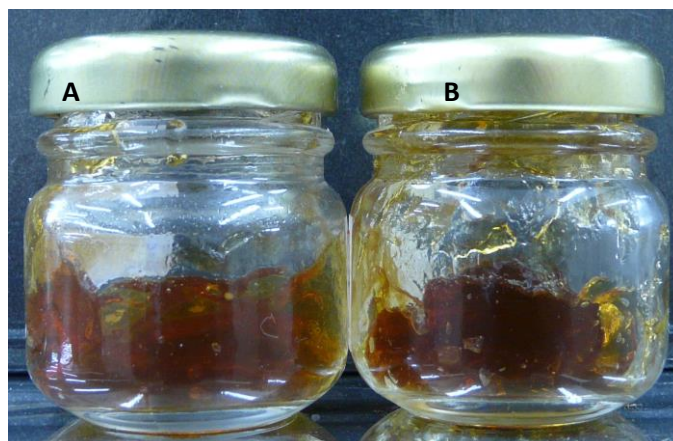


Figura 6: Gel contendo 1% de ESCF (A) Carbopol 940® (B) Pemulen TRI®

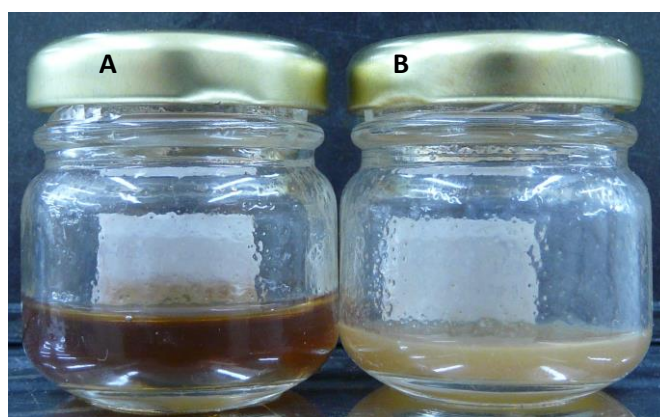


Figura 7: Gel de Natrosol® contendo 1% de ESCF (A) e 2,5% de ESCF (B)

5.4 Formulações

Considerando os estudos preliminares, foram preparadas as bases de Creme Lanette e os géis Carbopol 940® e Pemulen TRI® para obtenção das formulações. Nelas foi incorporado extrato seco de *Caesalpinia ferrea* com concentrações de 2,5% e 5%, após solubilização com propilenoglicol.

5.5 Avaliação das propriedades físico-químicas das formulações

As formulações apresentaram-se, macroscopicamente estável, e com cor marrom claro nas formulações com ESCF 2,5 %, e marrom escuro com ESCF 5%, tanto para a emulsão Lanette como para os Géis. Demonstraram odor de caramelo, sendo o odor mais forte nas formulações com ESA 5%.

O conhecimento do pH nas formulações constitui um índice de extrema importância, pois cada formulação deve apresentar pH compatível com a região do corpo onde irá ser aplicada.

Nas formulações do creme lanette, ambas as concentrações ESCF 2,5% e 5 % , tiveram pH 5. Enquanto nos géis, Carbopol 940® e Pemulen TRI® em ambas as concentrações, apresentaram pH 4. O pH ácido pode ser explicado pelo fato do grande teor de taninos e polifenóis presentes na espécie vegetal estudada. Não foi observada mudança no valor de pH das formulações em todo o período de análise.

Após a preparação das formulações, foi realizado o teste de centrifugação, e todas as formulações apresentaram estabilidade. Somente a formulação com base de Creme Lanette formou espuma, porém não houve quebra da emulsão, confirmando a estabilidade da mesma. Os resultados do ensaio da centrifugação podem ser visualizados nas figuras 8, 9 e 10.

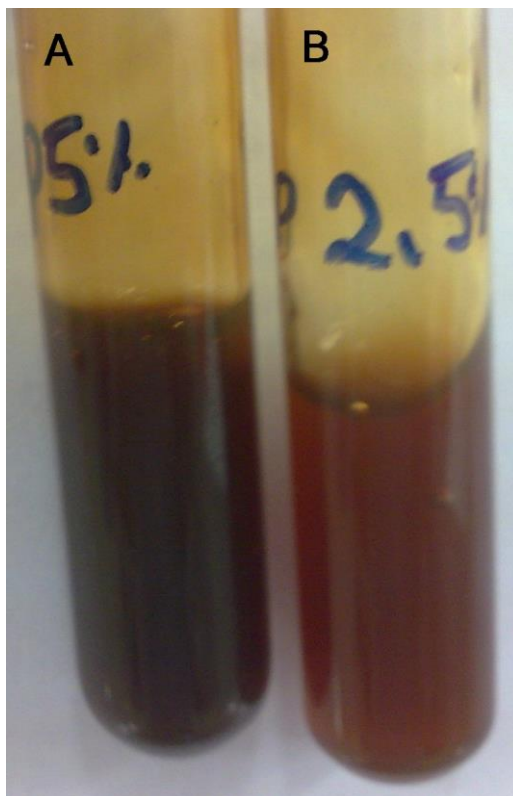


Figura 8: Formulação de Pemulen TRI® com ESCF 5%(A) e 2,5%(B) após centrifugação.



Figura 9: Formulação de Creme Lanette com ESCF 5%(A) e 2,5%(B) após centrifugação

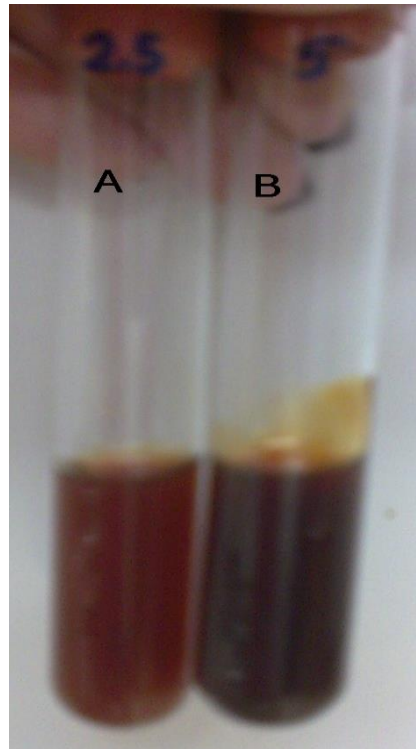


Figura 10: Formulação de Carbopol 940® com ESCF 2,5%(A) e 5%(B) após centrifugação

5.5.1 Avaliação do comportamento reológico

Reologia é a parte da físico-química que investiga as propriedades e o comportamento mecânico de corpos que sofrem uma deformação (sólidos elásticos) ou um escoamento (fluido: líquido ou gás) devido à ação de uma tensão de cisalhamento.

A resistência de um fluido à troca de posição de um volume do elemento, ou seja, a resistência contrária à tensão de cisalhamento é chamada de viscosidade. Para manter um fluido em fluxo, energia deve ser adicionada continuamente.

A tabela 5 mostra os resultados das viscosidades das formulações analisadas.

Tabela 5. Viscosidade determinada com tensão de cisalhamento com velocidade de agitação de 1,5 rpm

Formulações	Dia(s)	Viscosidade (cP)
Pemulen ® com ESCF 2,5%	1	54000
Pemulen® com ESCF 5%	1	30000
	7	30000
	21	24000
	28	24000
Carbopol 940® com ESCF 2,5%	1	142000
Carbopol 940®com ESCF 5%	1	44000
	7	14000
	21	18000
Creme Lanette com ESCF 2,5%	1	180000
	7	100000
Creme Lanette com ESCF 5%	1	140000
	7	142000
	21	128000
	28	124000
	35	144000
	42	128000

A tabela 5 demonstra que todas as formulações com ESCF 5% apresentam menor viscosidade do que as com menor concentração de ESCF 2,5%. Tal fato pode ser justificado pela maior quantidade de propilenoglicol presente nas formulações com ESCF 5%, o que é necessário para a solubilização adequada do extrato seco, além disso, verifica-se que as viscosidades das formulações diminuem com o passar dos dias, ou seja, as formulações ficam menos viscosas, porém o pH delas continua constante.

Os comportamentos reológicos se caracterizam pela mudança de viscosidade do fluido em função do tempo em que se mantém a uma taxa de cisalhamento aplicada a uma amostra deste fluido.

Para análise deste tipo de comportamento usa-se a técnica de variação da taxa de cisalhamento, a qual é submetida a amostra, de forma crescente até um valor pré-determinado e sua posterior e imediata diminuição até o valor inicial, enquanto mede-se a tensão de cisalhamento da amostra. A este tipo de curva de fluxo dá-se o nome de reograma (Voigt, 1982).

Quando, na execução de um reograma, a curva de fluxo de aumento da tensão de cisalhamento não coincide com a curva de fluxo de diminuição de tensão de cisalhamento, temos um comportamento tipicamente dependente do tempo. Os comportamentos reológicos dependentes do tempo podem ser de dois tipos: a viscosidade pode diminuir com o tempo - comportamento tixotrópico - ou aumentar com o tempo - comportamento reopéxico (Voigt, 1982).

Foram determinados os reogramas das formulações no dia em que foram preparadas e para observar a estabilidade destas, foram feitas medidas a cada semana, durante o tempo de armazenamento.

As figuras de 11 a 16 constituem os reogramas de todas as formulações avaliadas no início do preparo e após diferentes dias de armazenamento.

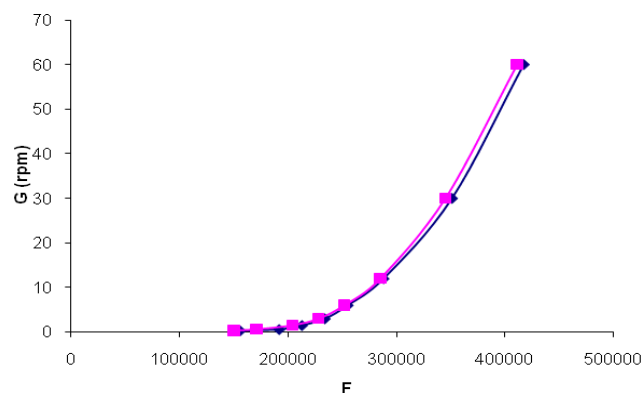


Figura 11: Reograma da formulação gel de Carbopol 940® com ESCF 2,5% inicial

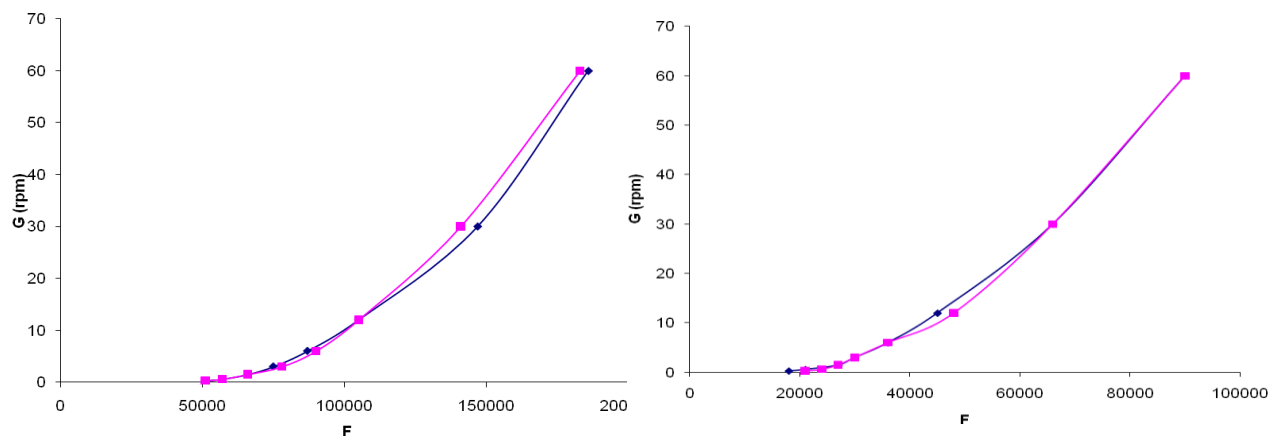


Figura 12: Reograma da formulação gel Carbopol 940® com ESACF 5% inicial e final, respectivamente

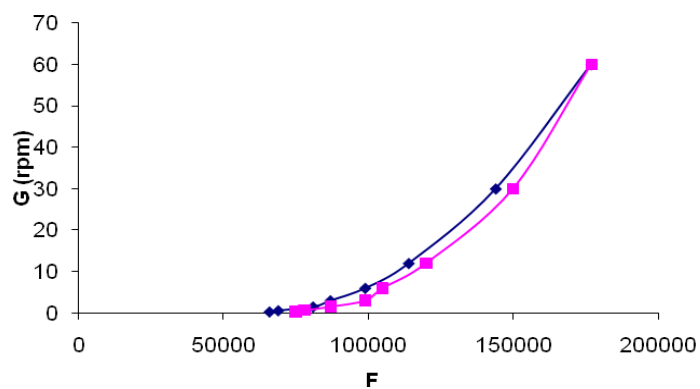


Figura 13: Reograma da formulação gel de Pemulen® com ESCF 2,5%

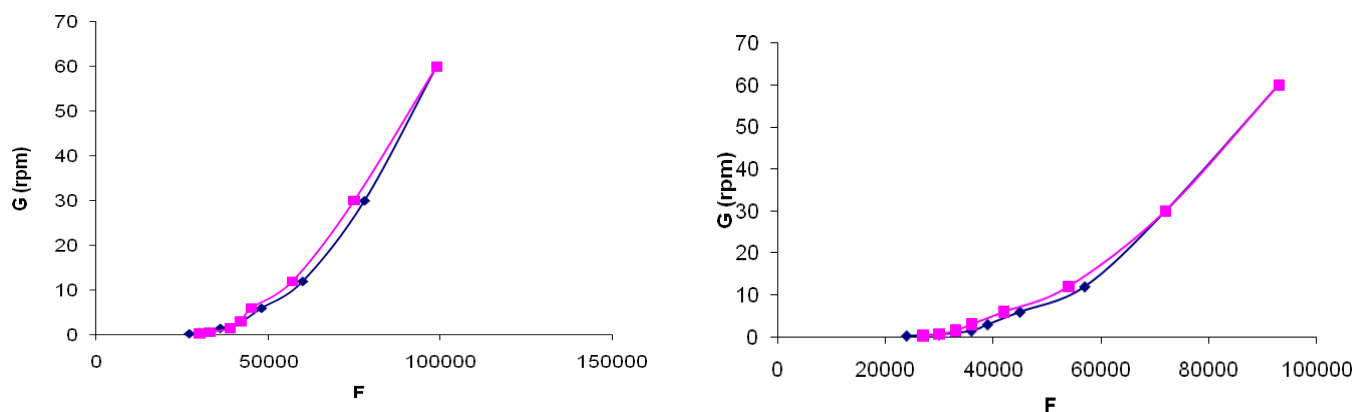


Figura 14: Reogramas da formulação gel de Pemulen® com ESCF 5% inicial e final, respectivamente

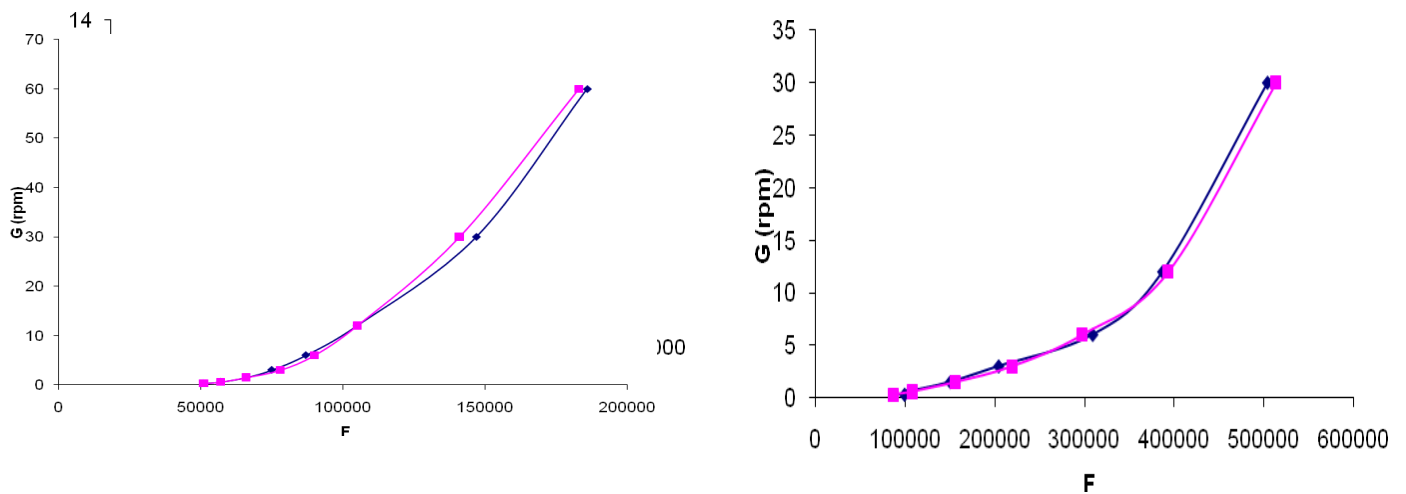


Figura 15. Reogramas da formulação de Creme Lanette com ESCF 2,5% inicial e final, respectivamente

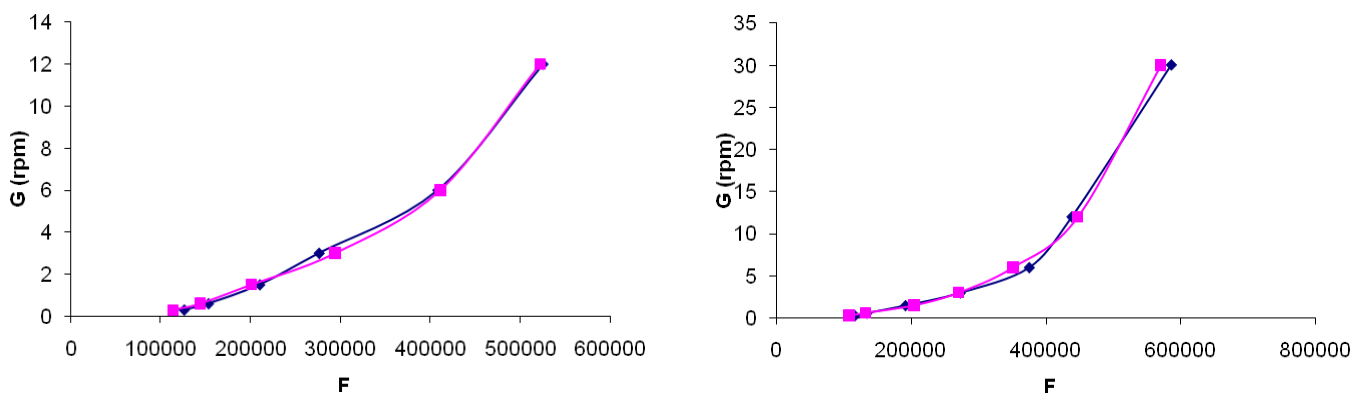


Figura 16: Reograma da formulação de Creme Lanette com ESCF 5% inicial e final, respectivamente

A análise dos reogramas mostrou que todas as formulações possuem um comportamento pseudoplástico e com uma leve trixotropia para as formulações em gel. Demonstrando que apresentam fluxo não newtoniano, como a maioria dos produtos cosméticos e farmacêuticos (Ansel, 2000).

Para formulações dermocosméticas, o fluxo pseudoplástico é o mais comum. Esses produtos tem a sua viscosidade aparente diminuída gradualmente a medida que aumenta a tensão de cisalhamento, e portanto sua viscosidade não pode ser expressa por um único valor (Shott, 1995).

O produto tixotrópico tende a ter maior vida de prateleira, pois durante o armazenamento, este apresenta viscosidade constante, o que dificulta a separação dos constituintes (Martin,1993). Além dessa vantagem, a obtenção de formulações de uso tópico com caráter tixotrópico é bastante almejada, pois elas se deformam durante a aplicação, ou seja, tornam-se mais fluidas facilitando o espalhamento e recuperando a viscosidade inicial no momento em que se encerra a aplicação, o que evita que o produto escorra. Por outro lado, é interessante a obtenção de um valor não muito grande de tixotropia para que o produto não escorra sobre a pele após a aplicação devido a sua recuperação da sua estrutura (Gaspar, Maia Campos 2003).

Nas formulações de Pemulen® e Carbopol 940® a 2,5 % após 7 dias de armazenamento em temperatura ambiente, houve o crescimento de fungos (figura 17 e 18). Por outro lado, a formulação de Creme Lanette a 2,5% houve o aparecimento de fungo após 14 dias.

A formulação de Pemulen® a 5% (figura19) demonstrou o aparecimento de fungo após 35 dias, nas demais formulações com ESCF a 5% não houve o aparecimento de fungo até o final dos experimentos, ou seja 42 dias.

Tais resultados sugerem que o ESCF em concentrações elevadas dificulta o crescimento antimicrobiano nas formulações, ou seja, pode haver em sua constituição substâncias que possam agir como antimicrobiana, fornecendo maior estabilidade e conservação a formulação.



Figura 17: Formulação de gel de Pemulen® com ESCF a 2,5 % com fungos

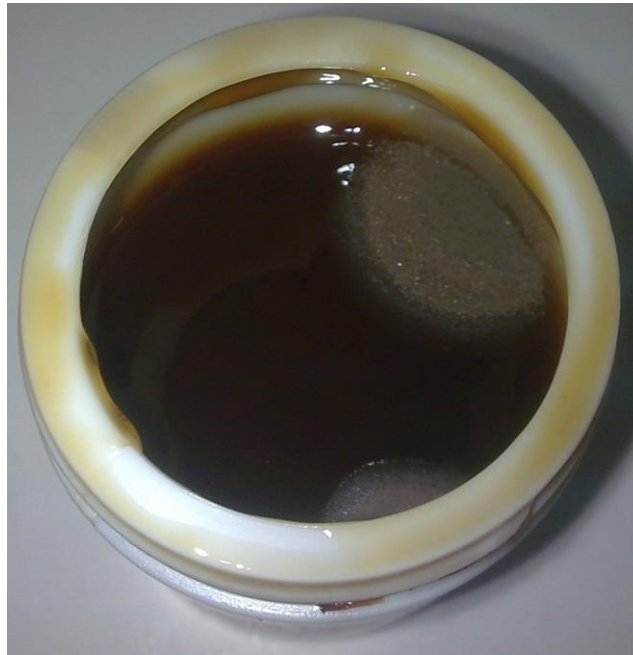


Figura18: Formulação de gel de Carbopol 940® com ESCF a 2,5% com fungos



Figura 19: Formulação de gel de Pemulen ® com ESCF a 5% com fungos

O extrato seco de *Caesalpinia ferrea* não foi obtido em ambiente asséptico, portanto ao ser incorporado em formulações géis e emulsão, ambas com elevado teor de água, quando armazenados a temperatura ambiente de cerca de 30 °C, houve um estímulo e favorecimento do crescimento dos microrganismos presentes no extrato. Por outro lado, alguns artigos sugerem que a espécie *C. ferrea* possui substâncias antimicrobianas (Sampaio et al, 2009), as quais podem ter se sobressaído quando incorporado o extrato em maior concentração.

6. CONCLUSÃO

Conforme os resultados obtidos nesse estudo, confirmou-se a viabilidade de obtenção de formas farmacêuticas plásticas a partir de extrato seco por aspersão de *C. ferrea*.

Entre as formulações testadas de géis, as bases provenientes da celulose possuem uma incompatibilidade com a *Caesalpinia ferrea*, então foram preparados formulações a base de carbômeros (Pemulen TRI® e Carbopol 940 ®), na qual se obteve uma boa incorporação do extrato seco. Além dos géis foi avaliada a viabilidade de emulsões (Creme lanette), o qual também demonstrou uma boa viabilidade quando incorporado o extrato seco.

Todas as formulações utilizadas possuíram um comportamento pseudoplástico, com leve tixotropia. No entanto, as formulações em que foram incorporadas extrato seco com concentração de 5% possuíram um tempo de estabilidade maior que com as formulações com concentrações de 2,5%, uma vez que houve o aparecimento de fungos nessas últimas formulações.

Assim, apesar da viabilidade de obtenção das formulações semi-sólidas, cremes e géis, maiores estudos devem ser realizados a fim de otimizar as formulações obtidas e aumentar a estabilidade das mesmas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, H. M. A. Diversidade Química das Plantas como Fonte de Fitofármacos. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, n.3, 2001.

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

BACCHI, E.M.; SERTIE, J.A.A.; VILLA. N., KATZ. H. Antiulcer action and toxicity of styrax-camporum and *Caesalpinia ferrea*. *Planta Médica*, v. 61, n.3, p. 204-207, 1995.

BALBACH, A. (1972) As Plantas que Curare. *Três Press*, São Paulo, p. 302-303.

BASSANI,V.L.; ORTEGA, G.G; PETROVICK, P.R. Desenvolvimento tecnológico de produtos fitoterápicos. *Revista fitos: São Paulo*, V1, n.1, p. 14-17, 2005.

BIRCHAL, V.S.; PASSOS, M.L.; WILDHAGEN, G.R.S.; MUJUMDAR, A.S. Effect of spray-dryer operating variables on the whole milk powder quality. *Drying technology*. 23: 611-636, 2005.

BLUMENTHAL, M. *The complete German commission and monographs. Therapeutic guide to herbal medicines*. Austin, Texas, Integrative Medicine Communications. 2000.

BÖHME, H.; HARTKE, K. (Hrsg.). *Europäisches Arzneibuch, Band I und II, Kommentar*. Stuttgart: Wissenschaftliche, p.1114-1118, 1976.

BONATI, A. How and why should we standardize phytopharmaceutical drugs for clinical validation? *Journal of Ethnopharmacology*, v. 32, p. 195-197, 1991.

BRAGA, R. Plantas do nordeste, especialmente do Ceará. Fortaleza, Escola Superior de Agricultura de Mossoró, p.540, 1976.

BROADHEAD, J.; ROUAN, S.K.E; RHODES, C.T. The Spray Dry of Pharmaceuticals. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v8, n.11-12, p.1169-1206, 1992.

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

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

CARVALHO, J.C.T.; TEIXEIRA, J.S.R.M; PERGENTINO, J.C.; SOUZA C.; JAIRO K. Preliminary studies of analgesic and anti-inflammatory properties of *Caesalpinia ferrea* crude extract. *Journal of Ethnopharmacology*. v. 53, p.175-178, 2006.

CRONQUIST, A. *An integrated system of classification of flowering plants*. Columbia University Press, New York, 1981.

DE PAULA, I.C.; ORTEGA, G.G.; BASSANI, V.L.; PETROVICK, P.R. Desenvolvimento de ointment formulations prepared *Achyrocline satureoides* spray-dried extracts. *Drug Development Industrial Pharmacy*. 24: 235-241, 1998.

DE SOUZA, T.P.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; BASSANI, V. L.; PETROVICK, P.R. Avaliação da viabilidade de compressão direta de formulações contendo alto teor de produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia*. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, v. 19, n. 2, p. 53-60, 2000.

DI STASI, L.C.; HIRUMA-LIMA, C.A.; SOUZA-BRITO, A.R.M.; MARIOT, A.; SANTOS, C.M. *Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica*. São Paulo, UNESP, 2002.

FARMACOPÉIA Brasileira. 4. ed., São Paulo: Atheneu, 1988.

FRASSON, A. P. Z; BITTENCOURT, A. C; HEINZMANN, B. M. Caracterização físico-química e biológica do caule de *Caesalpinia ferrea* Martius. *Revista brasileira de Farmacognosia*, V. 13, n. 1, p. 35 – 39, jan – jun. 2003.

GASPAR, L.R; MAIACAMPOS, P.M.B.G.. Rheological behavior and the spf of sunscreens. *Int. J. Pharm. Compounding*,v 3,n. 4, p.154-156, 2001

GONZALEZ, F. G.: BARROS, S.B.M.; BACCHI, E.M. Atividade antioxidante e perfil fitoquímico de *C.ferrea* Mart. In: XI Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia da FCF-USP. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. v.40, p.79 Universidade de Sao Paulo – USP, 2005.

HASHIMOTO, G .*Illustrated Cyclopedia of Brazilian Medicinal Plants*, p. 646, 1996.

KNORST, M.T. *Desenvolvimento tecnológico de uma forma farmacêutica plástica contendo extrato concentrado de *Achyrocline satureoides* (Lam.) DC Compositae (Marcela)*. Porto Alegre: Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS. 1991. Dissertação de Mestrado.

KOTANI, T., NAGAKI, Y., ISHII, A., KONISHI, Y., YAGO, H., SUEHIRO, S., KUKADO, N., and OKAMOTO, K. Highly selective aldose reductase inhibitors. 3. Structural diversity of 3-(arylmethyl)- 2,4,5-trioxoimidazolidine-1-acetic acids. *Journal Medical Chemical*, v. 40: 684–694, 1997.

LANNES, S.C.S; MEDEIROS, M.L Processamento de achocolatado de cupuaçu por spray dryer *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Science* v.39,n-1 jan/mar, 2003.

LIBERMAN, H.A.; LACHMAN, I.; SCHWARTZ, J.B. (ed.) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. 2 ed., New York: Marcel Dekker, 1989. 3V.

LINDEN, R.; GONZÁLEZ ORTEGA, 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.

LINOYA, K.; GOTOH, K.; HIGASHITANI, K. *Powder technology handbook*. New York: Wiley, 1991. 794 p.

LIST, P.H.; SCHIMDT, P.C. *Phytopharmaceutical Technology*. Boca Raton: CRC, 1989.

LORENZI, H. *Árvores Brasileiras*. Vols. 1 e 2, Instituto Plantarum, 1990.

MAIA G.N. *Caatinga: árvores e arbustos e suas utilidades*. São Paulo: D&Z Computação Gráfica, Leitura & Arte, p.413, 2004.

MARTIN, A.; BUSTAMANTE, P.; CHUN, A.H.C. *Physical Pharmacy*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.

MARTIN, A; *Physical Pharmacy*. 4 ed Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. P.153-476.

MARTINS, A.G. *Influência de fatores tecnológicos na avaliação analítica e farmacológica de extratos secos de Maytenus ilicifolia Martius ex Reiss..* Porto Alegre: Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, 1998. Dissertação de Mestrado.

MASTERS, K. *Spray drying handbook*. 4.ed. London: Godwin, 1985.

McCABE, W. L.; SMITH, J. C. *Unit operations of chemical engineering* . New York: McGraw-Hill, 1956. 945 p.

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

MÜNZEL, K; BUECHI, J; SCHULTZ, OE. *Galenisches Praktikum*. Stuttgart: wissenschaftliche, 1959.

NAKAMURA, E.S.; KUROSAKI, U.; ARISAWA, M.; MUKAINAKA, T.; TAKAYASU, J.; OKUDA, M.; TOKUDA, H.; NISHINO, H.; FLORIANO PASTORE, JR. Cancer chemopreventive effects of a Brazilian folk medicine, Juca, on in vivo two-stage skin carcinogenesis. *Journal of Ethnopharmacology* v. 81, p.135-137, 2002.

NASCIMENTO, M. P. S. C. B. et al. Potencial Forrageiro do Pau-Ferro. In: *Boletim de Pesquisa e desenvolvimento*, 41. Teresina : EMBRAPA MEIO NORTE, 2002.

NOZAKI, H; KEN-ICHIRO, H; MASAHIRO, K; KAZUYUKI, K; SHOGO, I; NOBUYASU, M; HIROYUKI, T; DAISUKE, T; MUNEKAZU, L; YUKIHIRO, A. *Paufferol A, a novel chalcone trimer with a cyclobutane ring from Caesalpinia ferrea* mart exhibiting DNA topoisomerase II inhibition and apoptosis-inducing activity. *Tetrahedron Letters*, v. 48, p. 8290–8292, 2007.

PAGLIARUSSI, R.S.; BASTOS, J.K.; FREITAS, L.A.P. Fluid bed drying of guarana (*Paullinia cupana* HBK) extract: effect of process factor on caffeine content. *AAPS Pharm SciTech*, v 7, n.2 p.e1-e7. 2006.

PERRY, R. H.; CHILTON, C. H. *Manual de Engenharia Química*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Dois, 1980. n.p.

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

QUEIROZ, M.L.; JUSTO, G.V.; VALADARES, M.C.; PEREIRA-DA-SILVA F.R.;
Evaluation of Caesalpinia ferrea extract on bone marrow hematopoiesis in the murine models of listeriosis end Ehrlich ascites tumor. Rev. Immunopharmacology & Immunotoxicology, p.367-382, 2001.

RHODES, M. J. *Principles of powder technology.* New York: Wiley, 1990. 439p.

RISSATO, S. ; ALMEIDA, M. V. ; SILVA, L. C. Estudo do Óleo Essencial de *Eugenia uniflora* como Subsídio para Aplicação como Fitofármaco. Salusvita, v. 23, n. 2, p. 209-222, 2004.

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

SEILLER, M. ; PUISIEUX, F. *Galênica 5 – les systèmes dispersés : I – agents de surface et émulsions.* Paris : Technique et Documentation (Lavoisier), 1983.

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

SOUZA, A.B.; SOUZA, L.M.S.; CARVALHO, J.C.T.; MAISTRO, E.L. No clastogenic activity of *Caesalpinia ferrea* Mart. (Leguminosae) extract on bone marrow cells of Wistar rats. *Genetics and Molecular Biology* v. 29, n. 2, p. 380-383, 2006.

UEDA, H.; KAWANISHI, K.; MORIYASU, M. Effects of ellagic acid and 2-(2,3,6-trihydroxy-4-carboxyphenyl) ellagic acid on sorbitol accumulation in vitro and in vivo. *Biological & Pharmaceutical Bulletin.* v. 27, n. 10, p. 1584-1587, 2004.

UEDA, H.; TACHIBANA, Y.; MORIYASU, M.; KAWANISHI AND, K.S.; ALVES, M. Aldose reductase inhibitors from the fruits of *Caesalpinia ferrea* Mart. *Phytomedicine*, v.8, n. 5, p. 377–381, 2001.

VAN'T LAND, C. M. *Industrial drying equipment. Selection and application*. New York: Marcel Dekker, 1991. 362 p.

VOIGT, R. *Pharmazeutische Technologie*. 7. überarb., 2000.

VOIGT, R. *Tratado de tecnologia farmacêutica*. Zaragoza: Acribia, 1982.

WENDEL, S.; CELIK, M. Uma visão geral sobre o uso da tecnologia de spray-drying. *Pharm. Technol.*, Ames, v.2, n.2, p.129-134, 1998.

YUNES, R.A.; PEDROSA, R.C.; FILHO, V.C. Fármacos e Fitoterápicos: A necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. *Química Nova*. 24(1): 147-152, 2001.

