

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

INFLUÊNCIA DE ADJUVANTES FARMACÊUTICOS NA OBTENÇÃO DE
CÁPSULAS CONTENDO ALTO TEOR DE EXTRATO SECO POR
ASPERSÃO DE *Caesalpinia ferrea* MARTIUS.

Bolsista: Jackeline de Souza Marinho, CNPq

MANAUS

2011

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

RELATÓRIO FINAL

PIB-S 0037/2010

INFLUÊNCIA DE ADJUVANTES FARMACÊUTICOS NA OBTENÇÃO DE
CÁPSULAS CONTENDO ALTO TEOR DE EXTRATO SECO POR
ASPERSÃO DE *Caesalpinia ferrea* MARTIUS.

Bolsista: Jackeline de Souza Marinho, CNPq

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

MANAUS

2011

RESUMO

As vagens da *Caesalpinia ferrea*, planta conhecida popularmente como jucá ou pau-ferro, são largamente utilizadas na medicina popular como antiinflamatório, cicatrizante e auxiliar no tratamento da anemia (CARVALHO *et al.*, 2006). Estudos farmacológicos têm sido realizados a fim de comprovar as propriedades terapêuticas dessa espécie vegetal, principalmente as atividades de anti-úlcera e no tratamento da diabetes (BACHI *et al.*, 1995; UEDA *et al.*, 2001). Além disso, segundo Nakamura *et al* (2002), há estudos promissores que apontam a *Caesalpinia ferrea* como auxiliar no tratamento do câncer de pele. Sendo assim, essa espécie vegetal apresenta potencial terapêutico para o desenvolvimento de um fitoterápico, o qual pode ser elaborado a partir de uma solução extrativa com posterior obtenção de um extrato seco, que pode ser incorporado em diversas formas farmacêuticas sólidas, semi-sólidas e líquidas. Dessa forma, o objetivo desse trabalho é avaliar a influência de adjuvantes farmacêuticos na obtenção de cápsulas contendo alto teor de extrato seco de *Caesalpinia férrea*. O material vegetal, constituído por vagens, sem sementes, foram coletados em dois locais diferentes, ambos provenientes de campos experimentais do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA), após processamento, foi caracterizado através dos ensaios de perda por dessecação, análise granulométrica, teor de extrativos e teor de taninos totais. O extrato seco por aspersão foi obtido em equipamento “spray-dryer”, o qual foi produzido a partir de uma solução extrativa elaborada através de decocção com relação droga:solvente de 7,5% (m/V), utilizando água como líquido extrator e foi caracterizada através do ensaio de resíduo seco e taninos totais. Os resultados preliminares obtidos com as distintas matérias-primas demonstraram resultados diferentes dependendo da origem do material vegetal. Após a realização da mistura de ambos os lotes para a formação de um lote único, a MPV foi submetida à secagem por aspersão, para a preparação das formulações para as cápsulas. Assim, utilizando planejamento fatorial 2^2 , foram feitas quatro

combinações de adjuvantes farmacêuticos: lubrificante e material de enchimento. Após, a obtenção das cápsulas de gelatina dura contendo as quatro diferentes formulações, foram realizados os testes de avaliação das mesmas, e pode-se concluir que o fator material de enchimento é o mais significativo e que a formulação contendo produto seco de *C.ferrea*, estearato de magnésio como lubrificante e celulose como material de carga, apresentou os melhores resultados e menos influência devido à presença dos adjuvantes farmacêuticos.

Palavras-chaves: Jucá, extrato seco vegetal, cápsulas, adjuvantes farmacêuticos.

ABSTRACT

The pods of *Caesalpinia ferrea* plant jucá or popularly known as ironwood, is widely used in folk medicine as anti-inflammatory, healing and aid in the treatment of anemia (Carvalho et al., 2006). Pharmacological studies have been conducted to prove the therapeutic properties of this plant species, especially the activities of anti-ulcer and treatment of diabetes (Bach et al. 1995; UEDA et al., 2001). Moreover, according to Nakamura et al (2002), there are promising studies that point to *Caesalpinia ferrea* as an aid in treating skin cancer. Thus, this plant species has therapeutic potential for the development of a herbal medicine, which can be prepared from a solution with subsequent extraction of obtaining a dry extract, which can be incorporated into various solid dosage forms, semi-solid and liquid. Thus, this study aimed to evaluate the influence of pharmaceutical adjuvants to obtain capsules containing high content of dry extract of *Caesalpinia ferrea*. The plant material, consisting of pods without seeds, were collected in two different locations, both from the experimental fields of the National Institute for Amazonian Research (INPA), after processing, was characterized by testing for loss on drying, sieve analysis, extractive content and total tannins. The dry extract was obtained by spraying equipment in spray-dryer, which was produced from an extractive solution prepared by decoction regarding drug: solvent of 7.5% (m / V), using water as extractant and was characterized by testing and dry tannins. Preliminary results obtained with the different materials showed different results depending on the origin of plant material. Upon completion of the combination of the two lots to form a single lot, the MPV was subjected to spray drying for the preparation of formulations for the capsules. Thus, using 2² factorial design, were made four combinations of pharmaceutical adjuvants: lubricant and filler. After the attainment of hard gelatin capsules containing the four different formulations, tests were performed the same evaluation, and it can be concluded that the formulation containing the dry *C.ferrea*, magnesium stearate as a lubricant and as material

for pulp load, showed the best results and less influence due to the presence of pharmaceutical adjuvants.

Key-words: jucá, dry extract vegetable, capsules, pharmaceutic adjuvants.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Matriz do planejamento fatorial -----	20
Tabela 2 - Ensaios de caracterização da matéria-prima vegetal-----	22
Tabela 3 - Caracterização da solução extrativa padronizada de <i>Caesalpinia ferrea</i> Mart.-----	23
Tabela 4 - Rendimento tecnológico dos extratos secos por aspersão (ESA) com e sem adjuvante-----	24
Tabela 5 - Características do extrato seco por aspersão de <i>Caesalpinia ferrea</i> Mart.-----	25
Tabela 6 - : composição das formulações das cápsulas-----	28
Tabela 7 - Caracterização tecnológica das cápsulas obtidas -----	28

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Histograma de distribuição do lote 1 -----	23
Gráfico 2 - Histograma de distribuição do lote 2-----	23
Gráfico 3 - Histograma de distribuição do lote mistura-----	23
Gráfico 4 - Peso Médio das formulações-----	29
Gráfico 5 - Tempo de desintegração das cápsulas-----	30
Gráfico 6 - Teor de taninos totais das cápsulas-----	30
Gráfico 7 - Curva de calibração do extrato seco de <i>C.ferrea</i> -----	31
Gráfico 8 - Curva de dissolução da cápsula oriunda da formulação 3-----	32

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVOS	9
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	10
3.1 Secagem por aspersão (<i>spray dryer</i>) de extratos vegetais	10
3.2 <i>Caesalpinia ferrea</i> Martius	11
3.2.1 Aspectos físicos da planta	11
3.2.2 Aspectos fitoquímicos	12
3.2.3 Aspectos etnofarmacológicos	12
3.2.4 Aspectos farmacológicos	13
4. METODOLOGIA	15
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
6. CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS	33
CRONOGRAMA DE ATIVIDADES	38

1. INTRODUÇÃO

O Brasil apesar de ser detentor de uma extensa flora, não apresenta papel de destaque no mercado mundial de fitoterápicos (YUNES *et al.*, 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.

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

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; DE PAULA *et al.*, 1998; DE SOUZA *et al.*, 2000; LINDEN *et al.*, 2000).

O extrato seco por aspersão é uma forma intermediária que pode ser utilizada para a produção de várias formas farmacêuticas, contudo, geralmente, não exhibe propriedades reológicas e de compressibilidade apropriadas para a formulação de uma forma farmacêutica

sólida, necessitando ser adicionado de adjuvantes farmacêuticos para melhorar suas características. Entretanto, o sucesso de uma formulação depende de considerações cuidadosas sobre as propriedades dos adjuvantes e otimização da compressibilidade, fluidez e lubricidade das misturas dos pós. Estudos de pré-formulação são, portanto, essenciais para se verificar a viabilidade da produção de uma forma farmacêutica sólida, bem como determinar os adjuvantes que melhor contribuem, tecnologicamente, para a produção da forma farmacêutica em estudo (LIBERMAN & LACHMAN, 1989; SHAH *et al.*, 1996; VOIGT, 2000).

A necessidade de produção de um medicamento sob forma farmacêutica final pode ser justificada pelos benefícios que conduz principalmente a conveniência ao paciente, exatidão de dosagem, biodisponibilidade e estabilidade melhorada (ÇELIK, 1996; MORETON, 1996; SHAH *et al.*, 1996).

A *Caesalpinia ferrea Martius*, popularmente denominada jucá ou pau-ferro, é uma espécie vegetal bastante promissora para produção de um fitoterápico, visto que a etnofarmacologia aponta várias propriedades terapêuticas, como: antiinflamatório, cicatrizante e auxiliar no tratamento da anemia (CARVALHO *et al.*, 2006). Alguns estudos farmacológicos têm sido realizados no sentido de comprovar a atividade terapêutica desta planta, 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, bem como importante atividade inibidora da enzima alfa-glucosidase o que pode ser atribuído à riqueza de polifenóis presente na sua constituição química.

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 influência de adjuvantes farmacêuticos nas características tecnológicas de cápsulas contendo alto teor de extrato seco de *Ceaselpinia ferrea* Martius.

2.2. Específicos:

- Caracterizar a matéria-prima vegetal;
- Avaliar a viabilidade de obtenção de cápsulas duras contendo alto teor de extrato seco por aspersão *Caesalpinia ferrea*;
- Verificar a influência de adjuvantes farmacêuticos sobre as características físico-químicas do produto obtido;

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Secagem por aspersão (*spray dryer*) de extratos vegetais

Dos fitoterápicos existentes no Brasil, cerca de 70%, apresentam-se na forma farmacêutica sólida (CARVALHO, 2008). Nesse contexto, a matéria-prima utilizada para essa produção, majoritariamente, são os extratos secos vegetais, que possuem muitas vantagens, destacando-se a sua estabilidade química, físico-química e microbiológica, facilidade de padronização, maior concentração de ativos e facilidade de incorporação em diversas formas farmacêuticas sólidas e semi-sólidas, tais como comprimidos, cápsulas, cremes, géis, entre outras. Entre os diversos procedimentos de secagem existentes destaca-se a secagem por aspersão ou *spray dryer* (OLIVEIRA; PETROVICK, 2010).

O objetivo principal da secagem de extratos vegetais é a retirada de água que serve como um meio para reações químicas, fenômenos físicos e contaminação microbiana (DE SOUZA *et al.*, 2006; RANKELL *et al.*, 2001; SANTOS, 2000).

Secagem por aspersão ou secagem por nebulização consiste na transformação de líquidos de baixa ou alta viscosidade, até mesmo aqueles praticamente pastosos, em produto seco e pulverizado através de uma única operação. O líquido ou pasta são atomizados utilizando-se um sistema centrífugo ou de alta pressão, no qual 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. (LINOYA *et al.*, 1991; MASTERS, 1976; MCCABE; SMITH, 1956; VAN'T LAND, 1991).

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 (LIBERMAN & LACHMAN, 1989; SHAH *et al.*, 1996; VOIGT, 2000).

3.2 *Caesalpinia ferrea* Martius

A *Caesalpinia ferrea*, popularmente conhecida como jucá ou pau-ferro, é uma espécie vegetal que está distribuída por toda região tropical do Brasil. É especialmente utilizada na indústria de fármacos ou na construção civil, apresentando certa importância econômica (LORENZI *apud* GALDINO 2007, p.747). Pertence a família Leguminosae Caesalpinioideae, e a subfamília Caesalpinioideae, que possui cerca de 250 gêneros e 2200 espécies, distribuídas pela região tropical e subtropical (CRONQUIST *apud* CAVALHEIRO 2009, p. 586).

3.2.1 Aspectos físicos da planta

A *Caesalpinia ferrea* é uma árvore de grande porte podendo atingir até 30 metros de altura (Figura1), 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 (Figura 2), 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 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: árvoresdesaopaulo.wodpress.com



Figura 2-Frutos da *Caesalpinia ferrea*

FONTE:Flicker.com.br

3.2.2 Aspectos fitoquímicos

Um estudo preliminar fitoquímico do extrato hidroalcólico da casca do caule e das folhas de *Caesalpinia ferrea* demonstrou a presença de macromoléculas como: flavonóides, taninos, saponinas, cumarinas, esteróides e compostos fenólicos (BACH; BARROS; GONZALEZ, 2004).

Segundo estudos de Ueda *et al* (2004), as vagens de *Caesalpinia ferrea* são ricas em ácido elágico e ácido gálico, que são monômeros de taninos hidrolisáveis, e estes são os supostos responsáveis pela capacidade de inibição da enzima aldose-redutase.

3.2.3 Aspectos etnofarmacológicos

A medicina popular aponta inúmeras propriedades terapêuticas advindas da *Caesalpinia ferrea*, que inclui o uso da entrecasca para o tratamento de feridas, contusões, combate à asma e à tosse crônica (BRAGA *apud* CAVALHEIRO *et al* 2009, p. 586). As vagens são antidiarréicas, anticatarras e cicatrizantes, e as raízes antitérmicas (MAIA *apud* CAVALHEIRO *et al* 2009, p.586). A casca do caule é usada como descongestionante, no tratamento da enterocolite e diarreia (BALBACH, 1972). O jucá também é utilizado no

tratamento da anemia, distúrbios gastrintestinais, coqueluche e tuberculose (CARVALHO *et al*, 2006).

3.2.4 Aspectos farmacológicos

As propriedades terapêuticas da *Caesalpinia ferrea* têm sido descritas e estudadas ao longo dos anos, e incluem tratamento de ferimentos e contusões, alívio de tosse crônica e asma (HASHIMOTO, 1996). Algumas pesquisas apontam que o jucá possui atividade antimicrobiana e antifúngica (LIMA *et al*, 1994; XIMENES, 2004), é antiulcerogênico (BACCHI; SERTIE, 1994; BACCHI *et al*, 1995) e anti-inflamatório, bem como apresenta propriedades analgésicas (CARVALHO *et al*, 1996).

Alguns estudos demonstraram 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), importante achado científico que auxilia na comprovação do uso popular das vagens da *C.ferrea* como anti-diabético.

Essa espécie vegetal, também, tem sido estudada para a prevenção do câncer. Os constituintes extraídos do extrato alcoólico foram observados *in vivo* quanto ao seu efeito antitumoral em processos carcinogênicos da pele, no segundo estágio (NAKAMURA *et al*, 2002). Nozaki *et al* (2007), através de estudos recentes demonstraram que a *C. ferrea* apresenta uma molécula chamada pauferrol (uma chalcona trimértica fundida a um anel ciclobutano), que tem mostrado ser um potente inibidor da topoisomerase II. Além disso, também pode ser uma potente indutora da apoptose na leucemia mielóide 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.

De acordo com pesquisas de Di Stasi *et al* (2002), o jucá apresenta ação antihistamínica, antialérgica, anticoagulante e hepatotóxica.

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.

4. METODOLOGIA

4.1 Material vegetal

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

4.2 Processamento do material vegetal e obtenção da matéria-prima vegetal (MPV)

O material vegetal, após coleta, foi colocado para secar a temperatura ambiente por 48 horas, a sombra, em lugar seco e arejado. Após prévia secagem, o material vegetal foi selecionado manualmente, sendo separadas as vagens das sementes, para tratamento individual das vagens. Após a seleção, as vagens foram pesadas e amostras retiradas para a análise do teor de umidade. Todo o material com valor de umidade acima de 12% foi submetido à secagem em estufa de ar circulante, à temperatura de 45 ± 2 °C, até estabilização da umidade residual. Após a secagem, as vagens foram submetidas à moagem em moinho de facas. O material cominuído resultante foi misturado, constituindo assim a matéria-prima vegetal.

Cada material vegetal, proveniente de diferentes locais de coleta, sofreu o mesmo tratamento, sendo caracterizados, individualmente e resultando em dois diferentes lotes assim denominados (Lote 1 e Lote 2). Os diferentes lotes, após caracterização individual, foram misturados a fim de constituir lote único (denominado Lote Mistura) para obtenção dos produtos derivados (solução extrativa e extrato seco por aspersão) estudados no presente trabalho.

4.3 Caracterização da matéria-prima vegetal (MPV)

4.3.1 Análise granulométrica (tamisação) – (FARMACOPÉIA BRASILEIRA V, 2010)

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

4.3.2 Perda por dessecação (método gravimétrico) – (FARMACOPÉIA BRASILEIRA V, 2010)

Cerca de 0,5g da matéria-prima vegetal (MPV) foi exatamente pesado em pesa-filtros, previamente, tarados. Em seguida, os pesa-filtros contendo a MPV foram colocados em estufa a $105 \pm 2^\circ\text{C}$ por 2 horas, sendo posteriormente, retirados e resfriados em dessecador por 20 minutos e pesados. Repetiu-se este procedimento, com intervalos de 1 hora, até peso constante. Esse teste foi realizado em triplicata.

4.3.3 Determinação de teor de extrativos (BUNDESVEREINIGUNG, 1986)

Cerca de 1g, exatamente pesados, de matéria-prima vegetal foi adicionado a 100 ml de água destilada em um erlemeyer. O sistema foi pesado e colocado sob decocção por 10 minutos. Após resfriamento, reconstituiu-se o peso do sistema inicial com adição de água destilada. Então, o sistema foi filtrado desprezando-se os primeiros 20 ml. Uma alíquota de 20 ml do filtrado foi colocado em pesa-filtro, previamente tarado, e levado para banho-maria até secura, após isto o pesa-filtro foi colocado em estufa a $105 \pm 2^\circ\text{C}$ até peso constante. O teor de sólidos foi calculado a partir da equação abaixo. O ensaio foi realizado em triplicata.

$$TE = (gxFDx100)/(m-pd)$$

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

4.4 Caracterização da Solução extrativa

4.4.1 Determinação do teor de taninos totais (BÖHME e HARTKE, 1976; modificado por SOARES, 2002)

Foi preparada 100,0 ml de solução extrativa de *C. ferrea* a 7,5% (m/v), através de decocção sob refluxo, utilizando água como solvente. Uma alíquota de 5,0 ml da solução extrativa foi diluída em 250,0 ml de água destilada, dando origem à solução-mãe (SM). A partir da solução-mãe foram realizadas as diluições necessárias para a leitura em espectrofotômetro com comprimento de onda de 264 nm para determinação dos Polifenóis Totais. Em seguida, a partir da SM procedeu-se a determinação da fração não-tanante, através de complexação com caseína. Cerca de 150 mg de caseína foram colocados em contato com uma alíquota de 10,0 ml da SM, sob agitação magnética, durante 1 hora. Após esse período, a solução foi filtrada, realizadas novamente diluições, e prosseguiu-se a leitura em espectrofotômetro com mesmo comprimento de onda utilizado para determinação dos polifenóis totais. O ensaio foi realizado em triplicata. O teor dos taninos totais foi calculado a partir das equações descritas abaixo:

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

$$TT = PFT - FNT$$

PFT = polifenóis totais (g%); FNT = fração não-tanante (g%); TT = taninos totais (g%); A1 = absorbância de polifenóis totais; A2 = absorbância 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.

4.4.2 Determinação de resíduo seco (BUNDESVEREINIGUNG, 1986)

Uma alíquota de 20 ml de solução extrativa, exatamente pesada em pesa-filtro, previamente tarado, foi levada a banho-maria até secura total, após isso, o pesa-filtro contendo o resíduo sólido, foi levado à estufa a $105\pm 2^{\circ}\text{C}$ até peso constante. O ensaio foi realizado em triplicata.

4.4.3 Obtenção do extrato seco por aspersão (ESA)

O extrato seco por aspersão foi obtido em *Mini Spray Dryer* (modelo MSD 1.0, da Labmaq do Brasil) através da secagem da solução extrativa a 7,5% (m/v). Foi avaliada a viabilidade de obtenção de extrato seco com e sem adjuvantes a fim de se aumentar o rendimento da operação de secagem a melhorar a estabilidade de produto obtido. Como adjuvante de secagem foi utilizado o dióxido de silício coloidal (Aerosil®), nas concentrações de 15% e 30% (m/V). A concentração percentual do adjuvante foi calculada com base no resíduo seco da solução extrativa. O extrato seco selecionado para o estudo tecnológico foi aquele que apresentou melhores características tecnológicas.

4.5 Caracterização dos extratos secos por aspersão (ESA)

4.5.1 Avaliação das características macroscópicas (CARVALHO, 1997)

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

4.5.2 Umidade residual (FARMACOPÉIA BRASILEIRA V, 2010)

A umidade residual foi determinada por método gravimétrico, conforme ensaio de perda por dessecação, descrito no item 4.3.2.

4.5.3 Determinação do Teor de Taninos Totais (BÖHME e HARTKE, 1976; modificado por SOARES, 2001)

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. O doseamento foi realizado através da medição direta das absorbâncias em 264 nm, utilizando caseína como agente precipitante dos taninos, conforme técnica descrita no 4.4.1.

4.5.4 Determinação das densidades bruta e de compactação, Fator de Hausner e Índice de Carr (HAUSNER, 1967; CARR, 1965)

Os volumes brutos e de compactação foram medidos em volúmetro de compactação, onde 10 g do pó, exatamente pesados, foram vertidos numa proveta de 25 ml (volume bruto= V_b) e submetidos a 10 (V_{10}), 500 (V_{500}), e 1250 quedas sequenciais (DIN 5394). O ensaio foi continuado em sequência de 1250 quedas até que a diferença entre duas leituras subseqüentes fosse inferior ou igual a 0,1mL, sendo este considerado como volume de compactação (V_c). A partir dos dados obtidos neste ensaio foram calculados as densidades brutas e de compactação, o fator de Hausner, índice de Carr e de densificação, segundo as equações 1, 2 e 3, respectivamente. Os resultados do índice de densificação serão extrapolados para massa de 100 g, conforme a literatura recomenda.

$$FH = \frac{db}{dc} \quad (1) \quad IC = \frac{dc - db}{dc} \times 100 \quad (2) \quad D = V_{10} - V_{500} \quad (3)$$

Onde: FH fator de Hausner; db = densidade bruta (g/mL); dc=densidade de compactação (g/mL); IC = índice de Carr; D = índice de densificação.

4.5.5. Análise das partículas em microscopia eletrônica de varredura

A avaliação da forma e estrutura das partículas foi efetuada utilizando microscópio eletrônico de varredura (Jeol – JSM 5800), após metalização da amostra em metalizador Jeol Jee 4B (JVG-IN).

4.6 Preparação das formulações para encapsulamento

Planejamento Fatorial - foi avaliada a influência de fatores específicos sobre a compressibilidade do extrato seco por aspersão com adjuvante, através de um delineamento fatorial do tipo 2^2 onde foram estudados 2 fatores em 2 níveis (Tabela 1). Os experimentos foram ordenados ao acaso.

Fatores	Níveis	
A: Material de enchimento	Lactose	(+)
	Celulose Microcristalina	(-)
B: Lubrificante	Estearato de Magnésio	(+)
	Aerosil® 200	(-)

Tabela 1: Matriz do planejamento fatorial

Obtenção das misturas - o extrato seco e os adjuvantes farmacêuticos foram misturados em tempo de 15 minutos, sendo o lubrificante adicionado nos cinco minutos finais em misturador em Y.

Obtenção das cápsulas – foram utilizados invólucros duros de celulose tamanho 00, para encapsular as quatro formulações. Estas obtiveram peso máximo distinto dependendo da formulação, foram preparadas com o auxílio de uma máquina encapsuladora.

4.7 Avaliação das cápsulas

Foram avaliadas de acordo com os testes abaixo discriminados:

Determinação de aparência – as cápsulas foram avaliadas considerando a homogeneidade de coloração e ausência de defeitos na superfície (FARMACOPÉIA BRASILEIRA V, 2010).

Determinação do peso médio – foi realizada a pesagem individual, em balança analítica, de 20 cápsulas e realizou-se o cálculo da média e desvio padrão (FARMACOPÉIA BRASILEIRA V, 2010).

Determinação do tempo de desintegração - foi determinado em água a 37 °C , considerando 6 cápsulas de cada formulação, em aparelho desintegrador Nova Ética® (FARMACOPÉIA BRASILEIRA V, 2010).

Determinação da liodisponibilidade - Foi realizada em aparelho dissolutor, composto de seis cubas, onde em cada uma colocou-se uma amostra da cápsula da melhor formulação obtida, utilizando-se água a 37 °C por um tempo de 75 minutos, retirando alíquotas de 15 em 15 minutos e repondo o volume retirado com água destilada (FARMACOPÉIA BRASILEIRA V, 2010). O doseamento foi determinado, através de análise espectroscópica de UV, considerando o máximo de absorção do extrato seco por aspersão. Para a quantificação do percentual de PSA liberado foi construída a curva de calibração com o PSA, onde se realizou a determinação da absorbância em diferentes concentrações.

Determinação de taninos totais (BÖHME e HARTKE,1976; modificado por SOARES, 2001) - a dosagem das cápsulas seguiu a mesma metodologia utilizada para a dosagem de taninos no extrato seco por aspersão.

4.8 Análise estatística

Os resultados dos experimentos foram expressos através de média aritmética e desvio padrão e os dados analisados estatisticamente através de ANOVA *two-way* (MONTGOMERY, 1991).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização da matéria-prima vegetal (MPV)

Na tabela 2 estão descritos os resultados de caracterização de todos os lotes analisados. Como pode ser observado, a perda por dessecação dos lotes apresenta valores entre 6 a 7%, mostrando uma umidade relativamente baixa. A Farmacopéia Brasileira (2010) preconiza um intervalo de umidade ideal para drogas vegetais de 8 a 14%, para que o excesso de água não leve a deterioração dos constituintes da droga por microorganismos, insetos e hidrólise, e ocasione a contaminação dos produtos elaborados a partir da MPV. A baixa umidade pode ser devida a condições de secagem durante o período na estufa.

Ensaio	Lote 1 X ± s	Lote 2 X ± s	Lote Mistura X ± s
Perda por dessecação (g%)	7,30 ^a ± 0,07	6,13 ^{bc} ± 0,26	6,92 ^b ± 0,06
Diâmetro médio de partículas (µm)	597,7	461,5	440,96
Teor de Extrativos (g%)	39,1 ^a ± 0,41	36,6 ^b ± 0,25	33,5 ^c ± 1,13

Médias seguidas da mesma letra não se diferenciam estatisticamente pelo teste de Tuckey $\alpha=0,05$
Tabela 2 – Ensaio de caracterização da matéria-prima vegetal

Com relação ao teor extrativo, de acordo com os resultados obtidos, observa-se que a água é um bom solvente extrator para esta espécie vegetal, além disso, pode-se verificar que o lote 2 apresenta um teor de extrativos menor que o lote 1, ou seja, foram extraídas mais substâncias deste do que do primeiro citado.

Como pode ser observado no gráfico 1 e 2, a análise granulométrica da MPV do lote 1 e 2 demonstrou que cerca de 40% das partículas, estão na faixa granulométrica < 250µm, com tamanho médio em torno de 500 µm. Esse é um parâmetro importante, visto que, quanto

menor o tamanho de partícula maior é a área de superfície, facilitando assim, o processo extrativo.

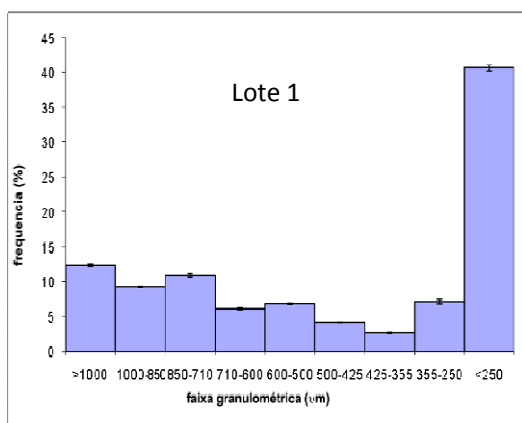


Gráfico 1 - Histograma de distribuição do lote 1

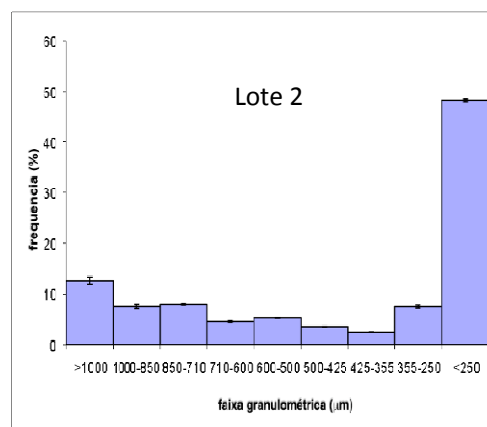


Gráfico 2 - Histograma de distribuição do lote 2

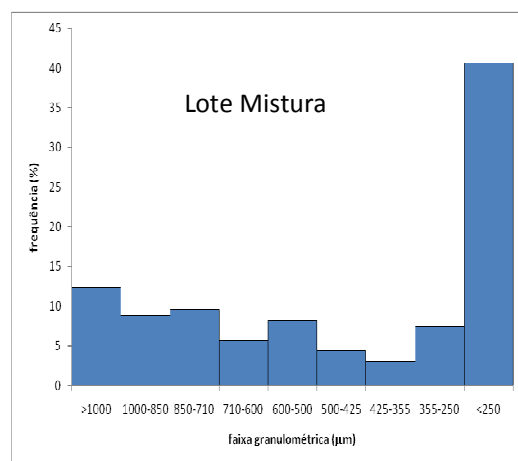


Gráfico 3: Histograma de distribuição do lote mistura

Os resultados de caracterização das soluções extrativas oriundas dos diferentes lotes de matéria-prima vegetal estão descritos na tabela 3.

Ensaio	Lote 1 X ± s	Lote 2 X ± s	Lote Mistura X ± s
Teor de Taninos Totais (g%)	19,53 ^a ± 0,25	11,05 ^c ± 0,40	12,55 ^b ± 0,17
Resíduo seco (g%)	2,73 ^a ± 0,01	2,77 ^a ± 0,04	2,75 ^a ± 0,008

Médias seguidas da mesma letra não se diferenciam estatisticamente pelo teste de Tuckey $\alpha=0,05$

Tabela 3: Caracterização da solução extrativa padronizada de *Caesalpinia ferrea* Mart.

Os valores do teor de taninos das MPV comprovou os resultados do teor de extrativos, visto que, assim como o lote 1 apresentou maior teor de extrativos, este também apresentou maior teor de taninos e o lote resultante da mistura também apresentou um teor diferente, significativamente, dos outros lotes, o que é pertinente uma vez que constitui a mistura dos dois.

Com relação ao resíduo seco, a determinação deste é fundamental para calcular o rendimento teórico da secagem por aspersão, onde os valores variaram de 2,73 a 2,75g%, sem diferença significativa entre os lotes.

5.2 Obtenção do extrato seco por aspersão (ESA)

Antes da obtenção do extrato seco é necessário ter conhecimento do rendimento e das características tecnológicas apresentadas pelo extrato seco quando puro e também quando adicionado de AEROSIL®, em diferentes concentrações. O AEROSIL® é um adjuvante que ajuda a aumentar o rendimento, melhorar o fluxo e diminuir a higroscopicidade. Os resultados de rendimento dos extratos secos estão descritos na tabela 4.

Ensaio	ESA sem adjuvante	ESA com AEROSIL® 15%	ESA com AEROSIL® 30%
Rendimento (%)	76,30	62,70	63,70

Tabela 4: Rendimento tecnológico dos extratos secos por aspersão (ESA) com e sem adjuvante

Pode ser observado que o extrato seco obtido sem adjuvante proporcionou maior rendimento da operação de secagem, fato que contradiz ao encontrado na literatura, uma vez que a presença de adjuvante de secagem, geralmente, aumenta o rendimento tecnológico (CARVALHO, 1997).

5.3 Caracterização dos extratos secos

Os extratos secos de *C. ferrea* apresentam aspecto pulveríneo fino de coloração marrom-claro. As características tecnológicas dos extratos secos obtidos com e sem adjuvante farmacêutico estão descritas na tabela 5.

Ensaio	ESA sem adjuvante $\bar{X} \pm s$	ESA com Aerosil 15% $\bar{X} \pm s$	ESA com Aerosil 30% $\bar{X} \pm s$
Umidade Residual (%)	$5,08 \pm 0,012$	$4,61 \pm 0,16$	$3,74 \pm 0,24$
Densidade bruta (g/mL)	$0,185 \pm 0,005$	$0,277 \pm 0,022$	$0,301 \pm 0,002$
Densidade compactação (g/mL)	$0,313 \pm 0,012$	$0,417 \pm 0,007$	$0,461 \pm 0,006$
Fator Hausner	$1,685 \pm 0,033$	$1,506 \pm 0,096$	$1,530 \pm 0,007$
Índice de Carr	$40,666 \pm 1,154$	$33,446 \pm 4,363$	$34,675 \pm 0,300$
Taninos Totais (g%)	$19,004 \pm 2,15$	$17,837 \pm 2,77$	$17,086 \pm 10,5$

Tabela 5: Características do extrato seco por aspersão de *Caesalpinia ferrea* Mart.

De acordo com a Farmacopéia Brasileira (2010), o teor de umidade máximo em extrato seco por aspersão deve ser de 5%. Os resultados demonstram que os extratos secos obtidos com adjuvante apresentaram menos teor de umidade, sendo o produzido com 30% AEROSIL® o com menor índice, enquanto o ESA sem adjuvante apresenta teor de umidade

superior ao limite estabelecido. Este é um dado muito importante, pois tem influência nas características tecnológicas do produto seco, visto que o aumento da umidade leva a diminuição da fluidez.

No estudo da reologia, os valores do Índice de Carr (IC) e o fator de Hausner(FH) são parâmetros vinculados à capacidade de empacotamento do pó. De acordo com Marchall (2001), valores de IC de até 15% originam um escoamento adequado indicando um empacotamento estável, enquanto valores superiores a 25% apresentam baixa fluidez. Quanto ao fator de Hausner, este deve ser inferior a 1,25 para que o pó seja facilmente compressível, enquanto que para os que apresentam valores superiores não apresentam boa fluidez (PRISTA, 2002).

Assim, com os valores de IC e FH resultantes da análise do extratos secos pode-se observar que o pó resultante não apresenta boas características tecnológicas, quanto à fluidez. No entanto, os extratos obtidos com AEROSIL® apresentam menores índices e, conseqüentemente, melhores características reológicas, ou seja, fluidez e estabilidade de empacotamento.

A partir dos resultados obtidos com a caracterização do extrato seco puro e com concentrações diferentes de adjuvante, foi possível estabelecer que o extrato seco ideal para o encapsulamento foi com AEROSIL® a 30%, visto que, apresentou uma menor umidade residual, maior rendimento de secagem e melhores parâmetros reológicos. Nesse sentido, os extratos secos contendo adjuvante farmacêuticos são melhor denominados de produto seco por aspersão (PSA).

As deficientes características tecnológicas encontradas tanto no extrato seco como produtos secos podem ser justificadas pelo reduzido tamanho de partícula dos pós. Como

pode ser observado nas figuras 3, 4 e 5 as partículas do extrato apresentam formato esférico, são ocas e de aspecto murcho.

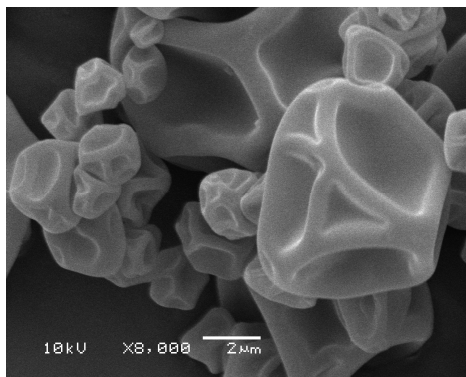


Figura 3 - ESA sem adjuvante

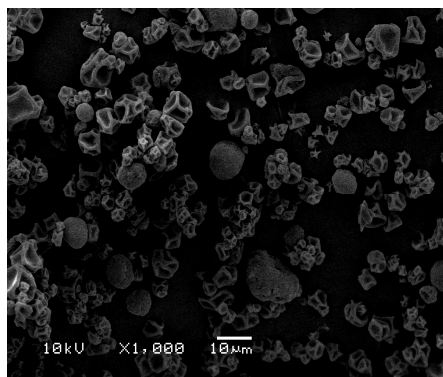


Fig 4 - PSA com AEROSIL® 15%

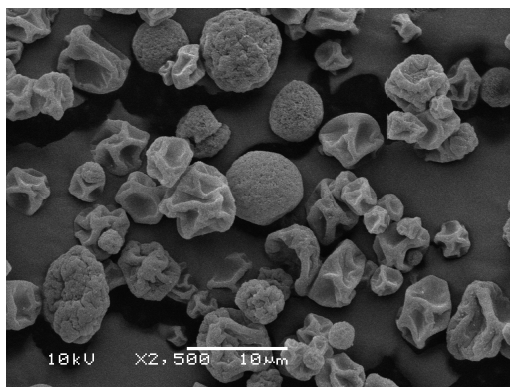


Figura 5 - PSA com AEROSIL® 30%

5.4 Formulações para encapsulamento

As formulações para o encapsulamento foram obtidas a partir de cálculos baseados na densidade bruta de cada componente da formulação, onde manteve-se constante em todas as formulações a quantidade de produto seco por aspersão (PSA) de *Caesalpinia ferrea*, já que consiste no princípio ativo da formulação. A composição das formulações está descrita na Tabela 6.

Formulações	Composição (mg)					
	PSA	Celulose	Lactose	Estearato	Aerosil®	Total
1	175	97,5	-	-	2,5	275,0
2	175	-	200	-	2,5	377,5
3	175	117,7	-	2,66	-	295,36
4	175	-	243,25	2,66	-	420,91

Tabela 6: Composição das formulações das cápsulas

5.5 Avaliação das cápsulas

As cápsulas obtidas das diferentes formulações apresentaram aspecto homogêneo, de coloração marrom-clara. O invólucro apresentava-se transparente e sem defeitos de superfície.

Os resultados da caracterização das cápsulas oriundas das diferentes formulações estão descritos na Tabela 7.

Ensaio	Form 1	Form 2	Form 3	Form 4
	X (CV%)	X (CV%)	X ± s (CV%)	X ± s (CV%)
Peso médio (mg)	387,00 (1,71)	475,00 (16,30)	405,00 (3,00)	533,00 (11,12)
Tempo de desintegração (min)	22,81 (8,07)	13,34 (2,83)	22,36 (7,01)	13,61 (1,40)
Teor de Taninos Totais (g%)	8,31 (3x10 ⁻¹⁴)	3,79 (8,00)	16,83 (0,64)	4,64 (7,32)

Tabela 7: Caracterização tecnológica das cápsulas obtidas

De acordo com a Farmacopéia Brasileira V(2010), para cápsulas com a faixa de peso de até 300 mg o limite de variação é de $\pm 10\%$, e acima de 300mg é de $\pm 7,5\%$. Sendo assim, sabendo que as cápsulas das quatro diferentes formulações apresentam o peso médio acima de 300 mg, apenas as formulações 1 e 3 estão dentro do preconizado pela Farmacopéia Brasileira, como pode ser observado na tabela 7 e no gráfico 4. Tal fato, pode ser justificado pelos adjuvantes utilizados, onde as formulações 1 e 3 foram produzidas tendo Celulose Microcristalina como material de carga resultando em formulações com melhor fluidez e, portanto, faixa de peso médio adequado.

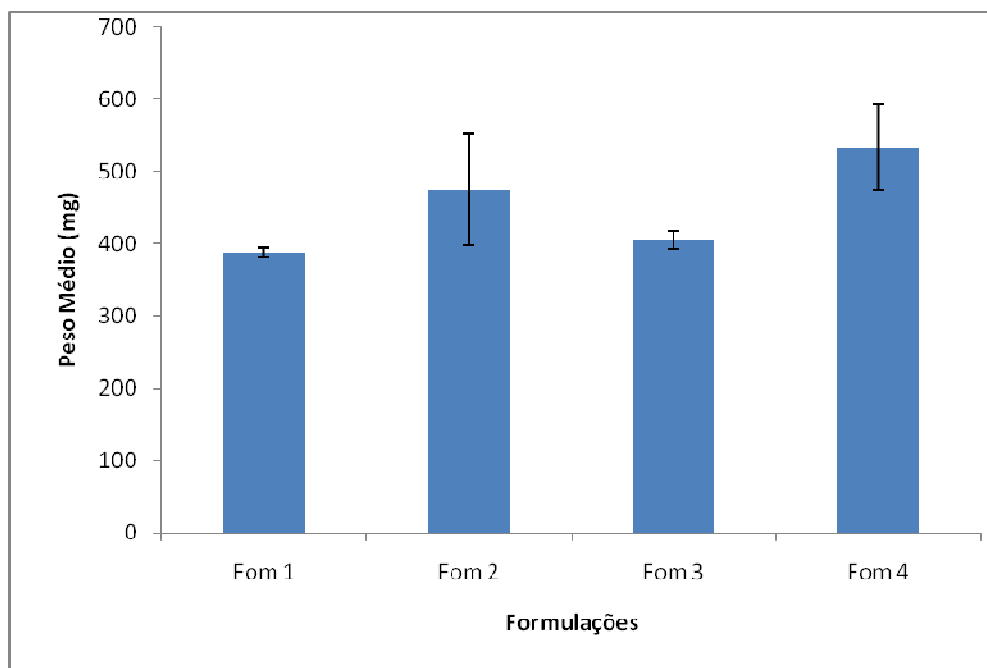


Gráfico 4 - Peso Médio das formulações

Com relação ao tempo de desintegração, a Farmacopéia Brasileira V (2010) preconiza que cápsulas duras devem desintegrar no tempo máximo de 45 minutos. Dessa forma, de acordo com o gráfico 5 e tabela 7 todas as cápsulas desintegraram no tempo inferior ao limite estabelecido, no entanto, as formulações 2 e 4, produzidas com Lactose resultaram em menor

tempo de desintegração, o que pode ser justificado pelo do fato da Lactose ser um adjuvante sóluvel em água.

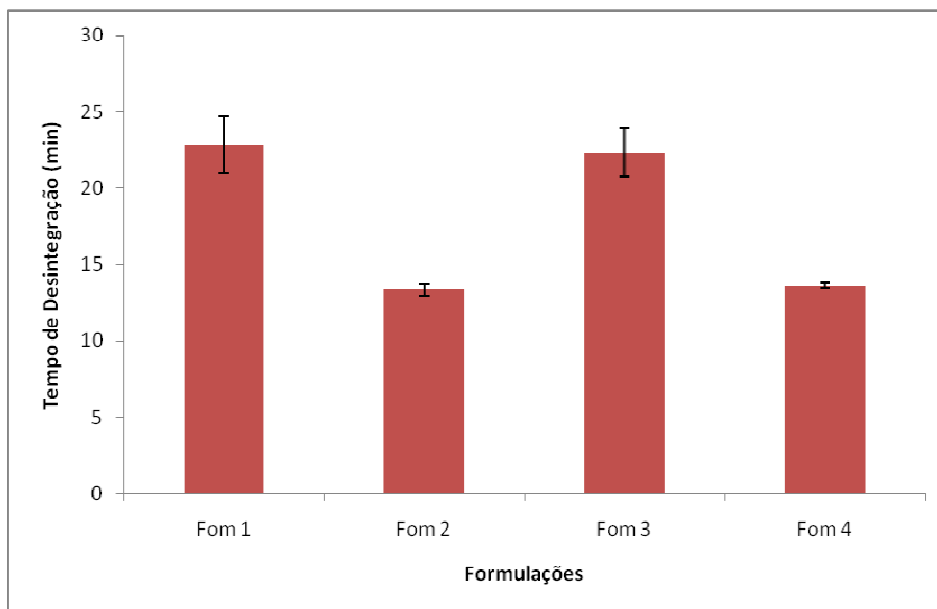


Gráfico 5: Tempo de desintegração das cápsulas

O gráfico 6 demonstra que a formulação 3 foi a que manteve um maior teor de taninos em relação as demais.

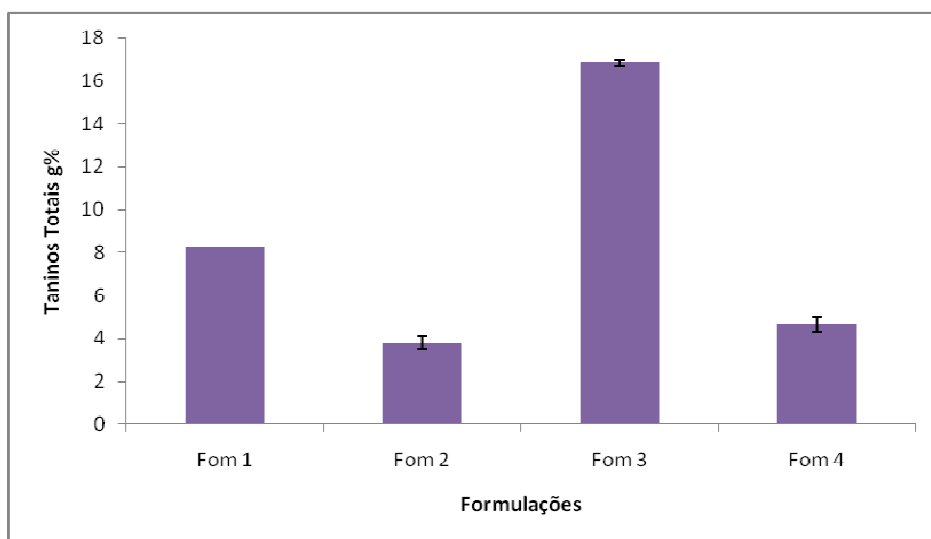


Figura 6: Teor de taninos totais das cápsulas

A análise de variância dos resultados demonstrou que apenas o fator A (material de enchimento) foi significativa para as respostas estudadas ($p < 0,000$), ou seja, é esta classe de adjuvante que determina as características das cápsulas contendo PSA de *C. ferrea*, independente do tipo de lubrificante utilizado.

A curva de calibração obtida para avaliação do perfil de dissolução das cápsulas demonstrou que o método apresentou linearidade com $r^2 = 0,998$ (gráfico 7).

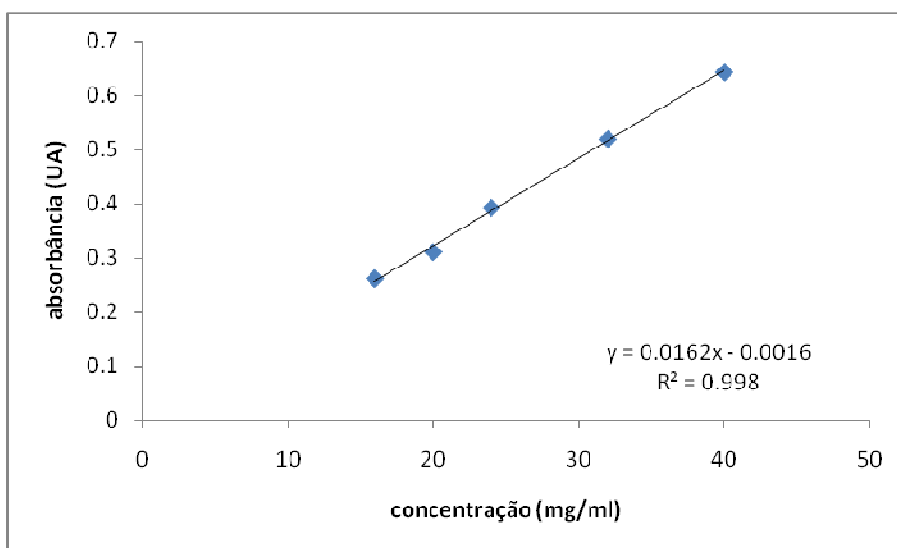


Gráfico 7: Curva de calibração do extrato seco de *C.ferrea*

O ensaio de dissolução foi realizado apenas com a formulação 3 que apresentou os melhores resultados quanto ao peso médio, tempo de desintegração e doseamento de taninos. O resultado demonstrou que as cápsulas foram totalmente dissolvidas em um tempo máximo de 75 minutos (gráfico 8).

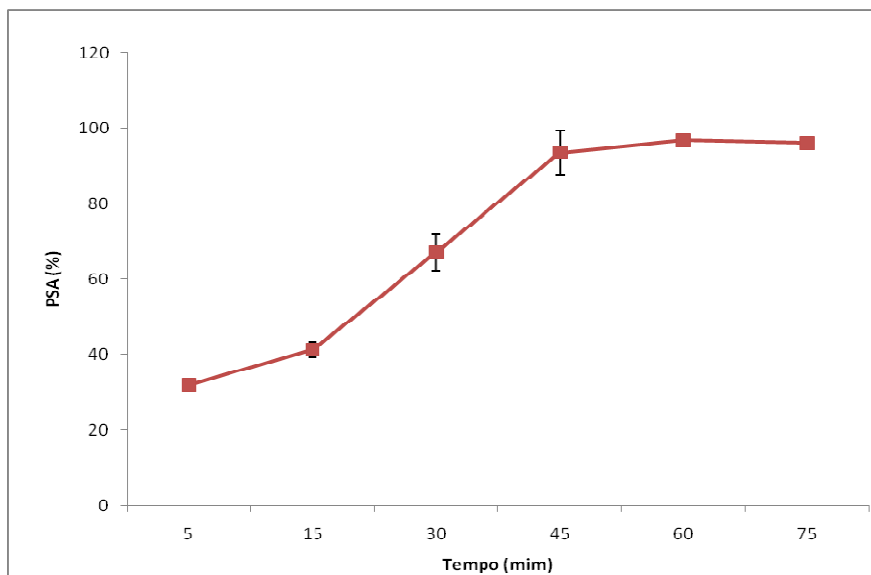


Gráfico 8: Curva de dissolução da cápsula oriunda da formulação 3

CONCLUSÃO

O material vegetal de *Caesalpinia ferrea* Martius proveniente dos dois lotes advindos de campos experimentais do INPA, apresentaram resultados distintos quanto aos testes realizados, e o mesmo ocorreu com o lote derivado da mistura de ambos, no entanto, esses resultados estão dentro dos padrões exigidos.

O extrato seco por aspersão obtido a partir do lote mistura apresentou características tecnológicas mais favoráveis quando acrescentado de AEROSIL® a 30%, o que viabilizou a formulação das cápsulas, juntamente com os adjuvantes testados, no caso o lubrificante e o material de enchimento e carga. Sendo assim, a partir de testes de avaliação das cápsulas foi possível observar que o material de enchimento é o fator significativo das características das mesmas, e o lubrificante pouco influencia.

Assim, a formulação que apresentou melhores resultados foi a contendo produto seco de *C.ferrea*, tendo como lubrificante o estearato de magnésio e como material de enchimento a celulose microcristalina. Pois, através das análises realizadas, esta formulação sofreu menos alterações devido a presença de adjuvantes farmacêuticos, sendo considerada a melhor para a produção de cápsulas de *C.ferrea*.

REFERÊNCIAS

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. As Plantas que Curare. *Três Press*, Sao Paulo, pp. 302-303, 1972.

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*. v. 23, p. 611-636, 2005.

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

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

BRASIL 2004. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 48 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. *Diário Oficial*, Brasília, 18 mar.

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.

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 A.C.B *et al* .Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18, p. 314-319, 1996.

CAVALHEIRO, *et al*. Atividades biológicas e enzimáticas do extrato aquoso de *Caesalpinia ferrea* Mart., Leguminosae. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, Curitiba, v.20, n.04, 586-591, Abr/Jun. 2009.

ÇELIK, M. The Past, Present, and Future of Tableting Technology. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 22, n. 1, p. 1-10, 1996.

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

DE PAULA, I.C.; ORTEGA, G.G.; BASSANI, V.L.; PETROVICK, P.R. Development of ointment formulations prepared *Achyrocline satureoides* spray-dried extracts. *Drug Development Industrial Pharmacy*. v.24, p. 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. *et al.* Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica. São Paulo, UNESP, 2002.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5. ed, 2010. Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm

GALDINO, G. et al, Descrição morfológica da plântula e diásporos da *Caesalpinia ferrea* M. Revista Brasileira de Biociências, Porto Alegre, v.5, p. 747-749, jul. 2007

GONZALEZ, F.G; BARROS, S.B.M., BACCHI, E.M, Atividade antioxidante e perfil fitoquímico de *Caesalpinia ferrea* Mart. In: IX Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia da FCF-USP, 2004, São Paulo. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. São Paulo: faculdade de Ciências Farmacêuticas de São Paulo, 2004

HASHIMOTO, G. (ed.): *Illustrated Cyclopedia of Brazilian Medicinal Plants*. Aboc-Sha, Kamakura, p. 646, 1996.

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

LIMA, E.C. *et al*, Atividade antifúngica de extratos de plantas medicinais sobre *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* isolados de pacientes com dermatofitoses. 13º Simpósio de Plantas Medicinais Brasileiras. Ceará. Brasil, 1994.

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.

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

LORENZI, H., Árvores Brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas e nativas do Brasil. 4 ed., v.1, Nova Odessa: Instituto Plantarum de Estudos da Flora, 2002, p.162.

MARSHALL, K. Compressão e consolidação de sólidos em pó. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001, v.1, p. 113-170.

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.

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

MORETON, R.C. Tablet Excipients to the Year 2001: a Look into de Crystal Ball. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 22, n. 1, p. 11-23, 1996.

NAKAMURA, E.S.; KUROSAKI, U.; ARISAWA, M.; MUKAINAKA, T.; TAKAYASU, J.; OKUDA, M.; TOKUDA, H.; NISHINO, H.; FLORIANO PASTORE, J.R. 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.

NOZAKI, H; KEN-ICHIRO, H; MASAHIRO, K; KAZUYUKI, K; SHOGO, I; NOBUYASU, M; HIROYUKI, T; DAISUKE, T; MUNEKAZU, L; YUKIHIRO, A. *Paufferrol 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.

OLIVEIRA, O.W; PETROVICK, P.R. Secagem por aspersão(*spray dryer*) de extratos vegetais: bases e aplicações. Revista Brasileira de Farmacognosia, Curitiba, v.20, n.04, s.p, Ago./Set. 2010.

PENNA, J.F.M. Dicionário Brasileiro de Plantas Medicinais. 3 ed. Rio de Janeiro: Komos, 1964.

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

PRISTA, L.V.N.; ALVES, A.C. Tecnologia farmacêutica. 6 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2002. P. 325-478.

RANKELL, A.S, LIEBERMAN H.A, SCHIFFMAN R.F 2001. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Vol 1. Lisboa: Calouste Gulbenkian, p. 83-112.

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.

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. 2002. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre. Tese

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.

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.

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

XIMENES, N.C.A, Purificação e caracterização da lectina da vagem de *Caesalpinia ferrea* : Aplicação biológica. 2004. Dissertação (mestrado em Bioquímica) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife.

