

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
MESTRADO EM PRODUTOS NATURAIS BIOATIVOS

Luciana Soares e Silva

Mikania glomerata Sprengel (Guaco): obtenção de extrato seco e determinação
do nível de cumarina por espectrofotometria

Juiz de Fora
2012

Silva, Luciana Soares e.

Mikania glomerata Sprengel (Guaco): obtenção de extrato seco e determinação do nível de cumarina por espectrofotometria / Luciana Soares e Silva. – 2012.

63 f.

Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)–Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2012.

1. Fitoterapia. 2. Desenvolvimento farmacotécnico. 3. liofilização.
I. Título.

Luciana Soares e Silva

Mikania glomerata Sprengel (Guaco): obtenção de extrato seco e determinação do nível de cumarina por espectrofotometria

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pelo Programa de Pós-graduação da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Orientadora: Professora Doutora Maria da Penha Henriques do Amaral

Juiz de Fora
2012

“Quando uma mente se expande, nunca mais volta ao tamanho original.”
Albert Einstein

Agradecimentos

À Professora Doutora e orientadora Maria da Penha Henriques do Amaral pelo enorme profissionalismo, carinho, amizade e atenção;

Às amigas e colegas graduandas de Farmácia Luciane Santos da Silva, Larissa Pereira Brumado e Letícia Oliveira M. Dias pela troca de informações e auxílio em meus experimentos;

Ao Farmacêutico e Técnico da Universidade Federal de Juiz de Fora João Pablo Fortes Pereira pela atenção e boa vontade em ajudar;

Aos Técnicos do Laboratório de Farmacologia da Universidade Federal de Juiz de Fora Oscavo Ferreira, Carolina Miranda Gasparetto e Jésus de Paula; Marcos Paulo Vilela por toda a atenção e ajuda na coleta do material botânico e produção de meu material de estudo;

Aos membros da Banca Examinadora: Professor Doutor Paulo César Stringheta, Professora Doutora Miriam Aparecida de Oliveira Pinto e Professor Doutor José de Jesus Pinho Professora Doutora Helena Carla Castro por todas as orientações e importantes contribuições fornecidas para o desenvolvimento desse trabalho;

Aos funcionários e alunos do Laboratório de Pigmentos e Compostos Bioativos, Departamento de Tecnologia de Alimentos DTAlII da Universidade Federal de Viçosa pela atenção e colaboração em nossos experimentos;

Aos colegas de minha turma de mestrado com os quais dividi muitos bons momentos de descontração, amizade e aprendizado;

Ao Amigo e Professor Doutor João Evangelista de Paula Reis por me incentivar ao ingresso do programa;

À Professora Doutora Priscila de Faria Pinto pela amizade, ajuda e orientações durante os experimentos;

Aos meus amigos: Ana Carolina Noronha, Telma Freitas, Luciano Souza e Jeferson Tavares;

À minha cunhada e amiga Flávia Pennisi e seu marido Paulo;

À minha mãe Alda, que ensinou-me, desde a primeira infância, que o estudo é um dos maiores bens de nossa vida;

Aos meus sogros, Maria de Nazaré e Milton pelo carinho, compreensão e apoio;

Ao meu marido Fábio, meu amor, meu amigo, companheiro e grande incentivador.

Índice

Anexos	vi
Anexo I - RDC N° 14 de 31 de Marco de 2010.....	vi
Anexo II - Portaria N° 2.982 de 26 de Novembro de 2009.	vi
Lista de Figuras.....	vii
Lista de Gráficos	viii
Lista de Tabelas	ix
Resumo.....	x
Abstract.....	xi
1 - Introdução.....	1
2 - Revisão Bibliográfica	2
2.1.1- Descrição Botânica	2
2.1.2- Aspectos Taxonômicos da <i>Mikania glomerata Sprengel</i>	2
2.1.3- Descrição macroscópica da <i>Mikania glomerata Sprengel</i>	3
2.1.4- Estudo Fitoquímico da <i>Mikania glomerata Sprengel</i>	4
2.2-Testes de Toxicidade pré-clínica	5
2.3-Teor de cumarina.....	6
2.4-Ação farmacológica	7
2.5-Processos de Remoção de Água.....	8
2.5.1- Concentração por Evaporação simples em estufa sob temperatura controlada.....	8
2.5.2- Concentração por Evaporação em banho de água quente, sob temperatura controlada.	8
2.5.3- Desidratação por Liofilização.....	9
2.5.4- Desidratação por Spray dryer (atomização)	12
2.6 - Excipientes Utilizados em para a produção de Extrato Seco.....	14
2.6.1 Maltodextrinas	14
2.6.2 Aerosil®	16
2.7 - Legislação	17
2.7.1 – RDC N° 14 de 31 de Marco de 2010.....	17
2.7.2 - Portaria N° 2.982 de 26 de Novembro de 2009	18
3 – Objetivos.....	20
3.1 - Objetivo geral.....	20
3.2 - Objetivo Específico	20

4 - Materiais e Métodos	21
4.1 - Material Botânico	21
4.1.2 - Preparação da amostra	21
4.2 - Padronização de Método para obtenção do Extrato Seco de <i>Mikania glomerata Sprengel</i>	22
4.2.1 - Concentração do extrato por evaporação em estufa e em banho de água quente	22
4.2.2 - Extração do solvente em rotavapor para a liofilização	22
4.2.3 – Liofilização.....	23
4.2.3.1 - Primeiro teste experimental.....	24
4.2.3.2 - Segundo teste experimental.....	24
4.2.3.3- Terceiro teste experimental.....	25
4.2.4 - Spray dryer.....	26
5- Resultados e Discussão.....	33
5.1 - Evaporação.....	33
5.3 - Liofilização	35
5.3.1 - Primeiro teste experimental.....	35
5.3.2 - Segundo teste experimental.....	36
5.3.3 - Terceiro teste experimental.....	36
5.4 Spray dryer	38
5- Conclusão	52
Referências	54

Anexos

Anexo I - RDC N° 14 de 31 de Marco de 2010.

Anexo II - Portaria N° 2.982 de 26 de Novembro de 2009.

Lista de Figuras

Figura 01 - Mikania glomerata Sprengel : A - parreira / B – folha.....	3
Figura 02 - Cumarina – Fórmula Estrutural	7
Figura 03 - Esquema de Liofilizador de Bandeja.....	10
Figura 04 - Desenho esquemático de um Spray dryer distribuidor de alimentação, aspensor, fornecedor de ar quente (a), câmara de secagem (b), separador sólido-gás (c) e sistema de recolhimento do produto (d).....	12
Figura 05 - Formação de partícula por secagem por aspensão.....	13
Figura 06 e Figura 07 - Fotomicrografias de produto seco de <i>Maytenus ilicifolia</i> em aumento de 3000x.....	14
Figura 08 - Principais componentes estruturais da maltodextrina.	15
Figura 09 - Rotavapor Modelo Fiston RPM 80105	23
Figura 10 - Liofilizador de Bandeja Terroni Fauvel LHO 400/4L.....	24
Figura 11 - Bandeja do Liofilizador com Extrato de Guaco	24
Figura 12 - Liofilizador LS 3000 Terroni	25
Figura 13 - Amostras de Extrato fluído de guaco	26
Figura 14 e Figura 15 - Equipamento spray dryer Modelo Buchi Mini Spray Dryer B-191	27
Figura 16 – Esquema de cores CieLab.	29
Figura 17 - A e B - Extrato mole de Guaco após evaporação em estufa	33
Figura 18 - Resíduo de Extrato de Guaco hidroalcoólico rotaevaporado	34
Figura 19 - Extrato Liofilizado com 8% de maltodextrina	35
Figura 20 - Extrato Liofilizado com 10% de maltodextrina	35
Figura 21 - Extrato liofilizado com maltodextrina como adjuvante.....	36
Figura 22 - Extrato liofilizado com Aerosil® como adjuvante	36
Figura 23 – Extrato de guaco liofilizado sem adjuvante	37
Figura 24 - Extrato de Guaco + maltodextrina 8% após procedimento com Buchi Mini Spray Dryer B-191	39
Figura 25 - Extrato de Guaco + Aerosil® 8% após procedimento com Buchi Mini Spray Dryer B-191.....	39
Figura 26 – Esquema de cores CieLab.	43

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Ponto Tríplice da água.....	11
Gráfico 2 - Reta de Calibração Padrão de cumarina – comprimento de onda 275nm.	44

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Enquadramento taxonômico botânico de <i>Mikania glomerata Sprengel</i>	3
Tabela 2 - Comparação de Umidade em amostras liofilizadas e atomizadas ..	41
Tabela 3 - Concentração de cumarina em mg/g nas diversas amostras de extrato seco de guaco produzidas.....	45
Tabela 4 - Resumo dos Rendimentos de cumarina obtidos nas amostras de extrato seco de guaco produzidas pelos processos de liofilização e atomização, conforme cálculos descritos.	51

RESUMO

Para o desenvolvimento do fitoterápico na forma sólida da planta medicinal *Mikania glomerata Sprengel*, popularmente conhecida como “guaco”, seguindo a RDC n.º 14 de Março de 2010, várias etapas precisam ser desenvolvidas, sob o ponto de vista tecnológico/farmacotécnico. O estudo dos processos de obtenção do extrato seco de guaco, para a produção de cápsulas de gelatina dura, com teor de cumarina condizente à dose terapêutica estabelece meios para atender ao Elenco de Referência de Medicamentos e Insumos Complementares para a Assistência Farmacêutica na Atenção Básica de Saúde (Portaria 2.982/GM/MS, 2009), necessário à complementação da saúde popular.

Partiu-se do extrato hidroalcoólico de guaco produzido com as folhas desidratadas, cultivadas no Horto Medicinal da FF/UFJF. Pesquisaram-se técnicas de evaporação para o extrato líquido de guaco em estufa, em banho de água quente e em rotaevaporador e de concentração do extrato por liofilização e atomização em spray-dryer.

As técnicas de evaporação do extrato líquido de guaco utilizadas pelos métodos de secagem em estufa, em banho de água quente e em rotaevaporador não foram apropriadas, resultando como produto final o extrato mole de guaco. Os métodos tecnológicos de concentração utilizados mediante aplicação dos processos de liofilização e de aspersão em spray-dryer foram satisfatórios. Os produtos finais apresentaram-se com aparência de um pó seco, homogêneo, de cor marrom claro, considerado de bom aspecto farmacotécnico para a produção de cápsulas de gelatina dura. Registrou-se uma maior massa de extrato seco de guaco através do processo de liofilização em relação à atomização. Também os teores de cumarina, observados em doseamento, foram superiores nessa mesma técnica quando comparados à secagem em Spray-dryer. A vantagem observada no processo de atomização por Spray-dryer foi em relação ao tempo, bem menor, em relação à liofilização.

Com esse estudo foi possível estabelecer um conhecimento técnico/científico para a obtenção de Extrato Seco de Guaco, necessário à fabricação de cápsulas duras contendo *Mikania glomerata Sprengel*, seguindo os critérios de qualidade presentes na RDC 14 de 31 de Março de 2010 e atendendo ao Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) aprovado pelo governo federal por meio do Decreto Presidencial no. 5813 de 22 de junho de 2006.

Palavras Chaves: liofilização, farmacotécnica, desenvolvimento farmacêutico, fitoterapia

ABSTRACT

For the development of herbal medicine in the solid form of the medicinal plant *Mikania glomerata Sprengel*, popularly known as "guaco", following the RDC March 14, 2010, several steps need to be developed under the technological and pharmacotechnical point of view. To study the processes of obtaining dry extract guaco, for the production of hard gelatin capsules, containing coumarin consistent therapeutic concentration provides the means to meet the cast and Drug Reference Inputs Complementary to the Pharmaceutical Care in Primary Health Care (2.982/GM/MS Ordinance, 2009), necessary to complement the popular health.

We started from hydroalcoholic guaco produced from the dried leaves, grown in the Garden of Medicinal FF / UFJF. The study was carried evaporation techniques to extract fluid guaco in an oven in the hot water bath and rotaevaporator and concentration of the extract by lyophilization and spray-dryer atomization.

The techniques of evaporation of fluid extract of guaco methods used by kiln drying, in a hot water bath and rotaevaporator were not appropriate, as the final product resulting soft guaco extract. The technological methods used concentration by applying the processes of freeze-drying and spray-dryer were satisfactory. The final products presented with appearance of a dry powder, homogeneous, light brown, considered good looking pharmacotechnical for the production of hard gelatine capsules. Reported a greater mass of dry extract guaco by freeze-drying process in relation to the spray-dryer. Also the concentration of coumarin observed in assay, were superior in the same technique as compared to spray-dryer. The advantage observed in the atomization process by spray-dryer was over time, lower, compared to freeze-drying.

This study was possible to establish a technical / scientific to obtain Dry Guaco Extract necessary to the manufacture of hard capsules containing *Mikania glomerata Sprengel*, following the quality criteria in the DRC 14 March 31, 2010 and given the National Program for Medicinal Plants and Herbal Medicines (PNPMF) approved by the federal government through the Presidential Decree. 5813 to June 22, 2006.

Keywords: freeze drying, pharmacotechnique, development pharmaceutical, phytotherapy.

***Mikania glomerata Sprengel* (Guaco): obtenção de extrato seco e determinação do nível de cumarina por espectrofotometria.**

1 - Introdução

A planta com propriedades medicinais cientificamente identificada como *Mikania glomerata Sprengel* pertence à família Asteracea, sendo conhecida popularmente pelo nome de guaco.

Desde longa data a *Mikania glomerata Sprengel* tem sido utilizada popularmente nos casos de asma, bronquite e como adjuvante no combate à tosse (TESKE, TRENTINI, 1997; SILVA et al., 2006; SOARES et al., 2006; AGRA et al., 2008 apud ROCHA, 2008)

Um exemplo de sua importância foi a sua inclusão entre as plantas que compuseram a primeira edição da Farmacopeia Brasileira, em 1929 (SILVA, 1929; BRANDÃO et al., 2006). Outros trabalhos mostraram sua atividade anti-alérgica (FIERRO et al., 1999), antimicrobiana (PESSINI et al., 2003; AMARAL et al., 2003; SANTOS et al., 2003; DUARTE et al., 2004 apud), além de atividade analgésica (RUPPELT et al., 1991), anti-inflamatória (FALCÃO et al., 2005), anti-oxidante (VICENTINO et al., 2007) e anti-diarréica (SALGADO et al., 2005).

O estudo fitoquímico dessa espécie resultou no isolamento dos ácidos *ent-caur-16(17)-em-19-óico*, *ent-15- β -isobutiloxicaur-16(17)-em-19-óico*, *ent-15- β -benzoioxicaur-16(17)-em-19-óico*, *ent-15- β -hidroxicaur-16(17)-em-19-óico*, *ent-17-hidroxicaur-15(16)-em-19-óico*, *o*-hidroxicinâmico, além das substâncias estigmasterol, friedelina, β -sitosterol, lupeol e cumarina (SANTOS et al., 1996; TALEB-CONTINI et al., 2006; VENEZIANI, 1997). A cumarina, um dos principais constituintes químicos, mostrou ser responsável, pelo menos em parte, pela atividade broncodilatadora da planta através do relaxamento da musculatura lisa (LEITE et al., 1992; SOARES et al., 2006; LEAL et al., 1996). Apesar da comprovação de sua atividade farmacológica, para a obtenção de um produto fitoterápico de qualidade, várias etapas precisam ser desenvolvidas. Entre elas, a otimização do processo extrativo, do método para a produção do extrato seco, obtendo o melhor rendimento, do excipiente

utilizado e a determinação da melhor técnica para a produção da forma farmacêutica final. Nesse sentido, o presente trabalho tem como finalidade estudar os processos de obtenção do extrato seco do guaco visando transformar a planta *Mikania glomerata* em um produto fitoterápico sólido de qualidade, com segurança e eficácia comprovada, para o uso seguro pela população.

Com base nesse estudo e no Elenco de Referência de Medicamentos e Insumos Complementares para a Assistência Farmacêutica na Atenção Básica de Saúde, percebe-se a necessidade de se estabelecer um estudo técnico para a fabricação do fitoterápico *Mikania glomerata Sprengel*, popularmente conhecida como Guaco, que possa ser utilizado na forma farmacêutica de cápsulas, seguindo os critérios de qualidade presentes na RDC 14 de 31 de Março, Brasil em 2010, que estabelece os requisitos mínimos para o registro de medicamentos fitoterápicos.

2 - Revisão Bibliográfica

2.1.1- Descrição Botânica

2.1.2- Aspectos Taxonômicos da *Mikania glomerata Sprengel*

A planta conhecida pelo nome de guaco corresponde a diferentes espécies do gênero *Mikania* Willdenow, pertencentes à secção Globosae Robinson da família Asteraceae (OLIVEIRA et al., 1994). Algumas espécies do gênero são: *M. congesta* DC, *M. microlepis* Baker, *M. hatschbachii* G. Barroso, *M.confertissima* Schultz Bip ex Baker, *M. smilacina* DC, *M. laevigata* Schultz Bip. ex.Baker, *M. hookeriana* DC (OLIVEIRA et al., 1994), *M. cordifolia* Willd, *M. scandens* Willd, *M. officinalis* Mart., *M. opifera* D.C., *M. guaco* Willd (NEVES, SÁ, 1991), *M.amara* Willd., *M. cornifolia* G. (LUCAS, 1942).

A tabela 1 apresenta o enquadramento taxonômico da *M. glomerata Sprengel* de acordo com os sistemas de Engler (JOLY, 1998) e de Cronquist (CRONQUIST, 1988).

Tabela 1 - Enquadramento taxonômico botânico de *Mikania glomerata* Sprengel

Sistema	Cronquist	Engler
Divisão	<i>Magnoliophyta</i>	Angiosperma (Anthophyta)
Classe	<i>Magnoliopsida</i>	Dicotyledoneae
Subclasse	<i>Asteridae</i>	Sympetaleae (Gamopetaleae)
Ordem	<i>Asterales</i>	Campanulales (Synandreae)
Família	<i>Asteraceae</i>	Compositae
Gênero	<i>Mikania</i>	Mikania
Espécie	<i>Mikania glomerata.</i>	Mikania glomerata

Fonte: GRAÇA, 2004.

2.1.3- Descrição macroscópica da *Mikania glomerata* Sprengel

A *Mikania glomerata* Sprengel é uma planta de porte subarborescente e de hábito trepadora volúvel. Seu caule é cilíndrico lenhoso, de coloração castanha acinzentada nas partes mais antigas e verde clara nas partes próximas às pontas (Figura 01– A e B) (GRAÇA, 2004).

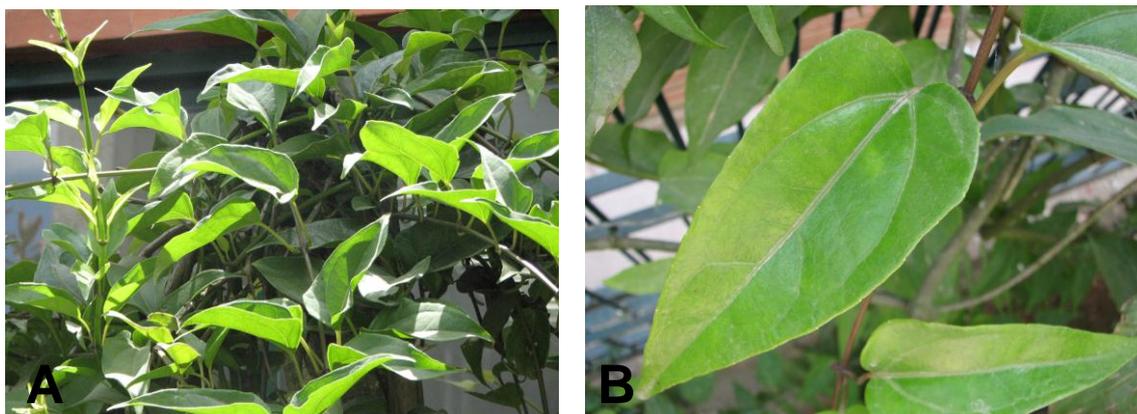


Figura 01 - *Mikania glomerata* Sprengel : A - parreira / B – folha
Fonte: a autora

As folhas apresentam disposição oposta, são pecioladas, possuem contorno oval, ápice acuminado, base obtusa, arredondada ou subcordiforme e margem inteira. São trinervadas na base, com as nervuras impressas na face ventral e saliente na face dorsal. Apresentam consistência coriácea e medem 10 a 15 cm de comprimento por 6 a 8 cm de largura (GRAÇA, 2004).

Os capítulos apresentam-se reunidos em glomérulos dispostos em inflorescências espiciformes congestas. As flores apresentam tubo curto e limbo provido de cinco lacínias triangulares. São do tipo infundibuliformes e medem cerca de 5 mm de comprimento sendo que o limbo mede 4 mm e o

tubo 1 mm. A bractéola possui forma linear e mede cerca de 5 mm de comprimento. As brácteas, em conjunto formam o involúcro, são naviculares, com ápice obtuso e base dilatada e concrecida entre si, pondo em evidência a presença de saliências (GRAÇA, 2004).

O aquênio, pentangular, subcilíndrico, mede cerca de 3 a 4 mm e é provido de papus cujas cerdas apresentam coloração rosada, medindo, por sua vez, cerca de 4 mm de comprimento (OLIVEIRA et al., 1994).

2.1.4- Estudo Fitoquímico da *Mikania glomerata Sprengel*

Através de reações genéricas de identificação de substâncias ativas, constatou-se a presença das seguintes classes de substâncias na espécie *Mikania glomerata Sprengel*: óleo essencial, compostos de natureza fenólica e esteróides. Os testes realizados para flavonóides, antraderivados e glicósidos cardioativos apresentaram resultados negativos (OLIVEIRA et al., 1984).

Em diversos estudos fitoquímicos das folhas da *Mikania glomerata Sprengel* foram isolados as seguintes substâncias: como substância majoritária a cumarina (LUCAS, 1942; OLIVEIRA et al., 1984; OLIVEIRA et al., 1994; SANTOS et al., 1996; VILEGAS et al., 1997; VENEZIANI, OLIVEIRA, 1999; FIERRO et al., 1999, FRANCHI, 2000; SOARES de MOURA et al., 2002), ácido caurenóico (OLIVEIRA et al., 1994; SANTOS et al., 1996, SOARES de MOURA et al., 2002), ácido cinamoilgrandiflórico (OLIVEIRA et al., 1984; OLIVEIRA et al., 1994); estigmasterol (OLIVEIRA et al., 1984; OLIVEIRA et al., 1994; VENEZIANI & OLIVEIRA, 1999), ácido isobutiriloxi caurenóico (SANTOS et al., 1996; VENEZIANI, OLIVEIRA, 1999), lupeol (SANTOS et al., 1996; VILEGAS et al., 1997), ácido caurenóico metil éster isômeros, ácido 11- metilbutanóico, acetato de lupeol, diterpeno tipo caurenóico (VILEGAS et al., 1997), dihidrocumarina, etil-hexadecanoato, fitol, etil linoleato, traços de compostos apresentando a estrutura do ácido caurenóico (FIERRO et al., 1999; SOARES de MOURA et al., 2002), ácido trans-o-hidroxicinâmico (FIERRO et al., 1999; VENEZIANI, OLIVEIRA, 1999), ácido palmítico (FIERRO et al., 1999); β -sistosterol (VENEZIANI & OLIVEIRA, 1999), ácido hexadecanóico, 1-etoxi-1-feniletanol, 4- hidroxí-3,5-dimetoxibenzaldeído, ácido cumárico, caurenol

(SOARES de MOURA et al., 2002), ácido 2-acetil-*trans*-cinâmico, 4-hidroxi-3,5-dimetoxi-benzaldeído, também conhecido por siringaldeído (FRANCHI, 2000).

Nos caules da *M. glomerata Sprengel* foram isolados: friedelina; ácido caurenóico; ácido *ent*-beyer-15(16)-en-19-oico; ácido *ent*-15 β -benzoiloxicaur-16(17)-en-19-oico; ácido grandiflórico e ácido hidroxicaurenóico (VENEZIANI, OLIVEIRA, 1999).

No óleo essencial obtido de plantas frescas de *M. glomerata*, com auxílio do aparelho de Clevenger, obteve-se um rendimento de 0,07% e identificando como componente majoritário, o espatulenol, na percentagem de 23,7% (FARIAS et al., 1998). Já a *M. laevigata* apresentou um rendimento de 0,65%, identificando o germacreno D, o β -cariofileno e o biciclogermacreno, na percentagem de 29,8%, 20,9%, 13,4% respectivamente (SUYENAGA et. al., 1996).

2.2- Testes de Toxicidade pré-clínica

No teste de toxicidade pré-clínica aguda a determinação da DL50 (dose letal capaz de matar metade dos animais em teste) do xarope de *M. laevigata* via oral, em camundongos e em ratos (ambos os sexos) foi superior a 478,02 mg de cumarina por quilo de peso dos animais, que corresponde a 10 g de cumarina por quilo de peso quando o extrato é liofilizado. A DL50 determinada para a solução de *M. laevigata* administrada, por via intra peritoneal, em camundongos (ambos os sexos) foi de 43,18 mg de cumarina por quilo de peso dos animais. Em ratos fêmeas, a DL50 determinada para a solução de *M. laevigata* foi de 26,18 mg de cumarina por quilo de peso das fêmeas e em ratos machos foi de 46,15 mg de cumarina por quilo de peso. A administração de uma dose única via oral de xarope de *M. laevigata* (143,4; 286,8 e 478 mg de cumarina por quilo de peso) e da solução de *M. laevigata* (14,3 e 47,3 mg de cumarina por quilo de peso), por via intra peritoneal, não produziram alterações nas dosagens hematológicas e bioquímicas realizadas após 14 dias, indicando a ausência de toxicidade do guaco (*M. laevigata*) sobre as funções: hepática, renal, pancreática e hematológica (em ratos machos e fêmeas) (GRAÇA, 2004).

Os tratamentos com dose única repetida diariamente por via oral (3,5; 7 e 14 mg/kg de cumarina do xarope de *M. laevigata*), durante 28 dias (sub-crônico) e durante 90 dias (crônico) não produziram nenhuma evidência de toxicidade sobre as funções: hepática, renal, pancreática e hematológica de ratos machos e fêmeas (GRAÇA, 2004).

2.3- Teor de cumarina

A cumarina (Figura 02) é uma alfa-lactona do ácido cumárico, que apresenta-se como um princípio odorífero, de cheiro agradável (assemelhando-se à baunilha) e persistente, com sabor amargo. Tem peso molecular de 146,1452, ponto de fulgor 162, ponto de fusão 69-73°C ponto de ebulição 298°C e densidade 0,935. Esta sublima ao calor da ebulição da água sem decomposição. Dissolve-se em ácido sulfúrico concentrado a frio sem mudança de cor e, em hidróxido de sódio a frio, com dificuldade; no aquecimento dissolve-se com uma leve coloração verde (PASTORE, 2004).

Cumarinas com um núcleo 2H-1-benzopirano-2-ona e furocumarínicos (psoralenos, 7H-furo [3,2-g [1] benzopirano-7-um]) são compostos biologicamente ativos com eficácia anti-convulsivante, anti-tumoral, anti-inflamatórios e propriedades anti-viral. Além disso, cumarinas têm sido amplamente utilizadas como aromatizantes compostos por causa de seu odor doce e aromático (WANG, 2009).

Sua solubilidade em água fervendo acontece mais facilmente que em água a temperatura ambiente (18°C - 27°C). Solúvel em álcool, clorofórmio, éter, em óleos fixos e essenciais. Álcalis concentrados convertem a cumarina em sais de ácido cumárico (ácido cis-o-hidroxicinâmico) e este é revertido novamente em cumarina através do aquecimento com ácido acético (ARAÚJO et al, 2004).

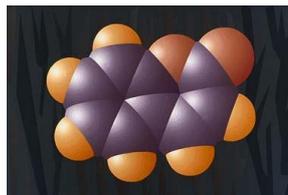
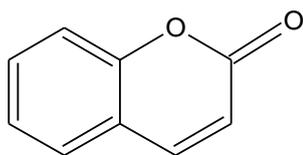


Figura 02 - Cumarina – Fórmula Estrutural
Fonte: SIMÕES,1999.

Cabral, 2001, comparou a concentração de cumarina após extração com etanol e solução aquosa de hidróxido de sódio a 1% (p/v) da *M. glomerata*. Os resultados encontrados foram similares. A possibilidade de usar uma solução aquosa básica como solvente extrator, com alta seletividade e relativamente alto rendimento no processo de extração, reduz o custo ecológico do procedimento e demonstra a validade dessa nova metodologia (CABRAL et al., 2001).

A extração etanólica de *Mikania glomerata Sprengel* apresentou um teor de cumarina menor do que a extração hidroalcoólica. E ainda, a extração por solução hidroalcoólica, apresentou um teor de resíduo seco maior do que a extração etanólica. A obtenção de liofilizados a partir das soluções extrativas etanólicas não foi viável, mesmo após diluição das soluções com água (ABOY, 1999).

O xarope preparado a 80°C, com tintura de *Mikania glomerata Sprengel*, mostrou teores de cumarina mais elevados (51,4 µg/mL) do que aqueles encontrados no xarope preparado a frio (26,1 µg/mL) (ALMEIDA et al.,1998).

2.4- Ação farmacológica

LEITE et al. (1993), realizaram estudos *in vivo* e *in vitro* e identificaram as ações: antiinflamatória, antiespasmódica e broncodilatadora da *M. glomerata Sprengel*, de maneira dependente da dose. A solução de cumarina também foi analisada e apresentou comportamento semelhante ao da *Mikania glomerata Sprengel* (GRAÇA, 2004).

2.5- Processos de Remoção de Água

2.5.1- Concentração por Evaporação simples em estufa sob temperatura controlada.

Essa técnica permite a evaporação do solvente alcoólico de extratos fluídos através de calor em estufa, sob temperatura controlada. Foi utilizada por Ladeira, 2002, em seu estudo cujo objetivo foi a preparação do extrato seco de *Cordia verbenácea* a partir de seu extrato fluído. A temperatura dos experimentos foi controlada em 45°C (LADEIRA, 2002).

2.5.2- Concentração por Evaporação em banho de água quente, sob temperatura controlada.

O banho de água quente (conhecido popularmente como banho-maria) é um método utilizado para aquecer lenta e uniformemente qualquer substância líquida ou sólida num recipiente, submergindo-o noutro, onde exista água quente ou a ferver, através de uma fonte contínua de calor, podendo ser fogo ou chapa de aquecimento. As substâncias nunca são submetidas a uma temperatura superior a 100 °C.

SANTOS, 2005, em suas pesquisas sobre a caracterização cromatográfica de extratos medicinais de guaco, utilizou a técnica de evaporação em banho de água quente em parte do extrato hidroalcoólico de guaco percolado para promover a concentração de seus constituintes e para obter o volume de extrato fluído final desejado. O controle de temperatura manteve-se em 50°C (SANTOS, 2005).

2.5.3- Desidratação por Liofilização

Liofilização (freeze drying) é um processo de remoção de água por desidratação que mantém a composição e a estrutura do produto. Usado tipicamente para preservar um material (TSINONTIDES, 2004).

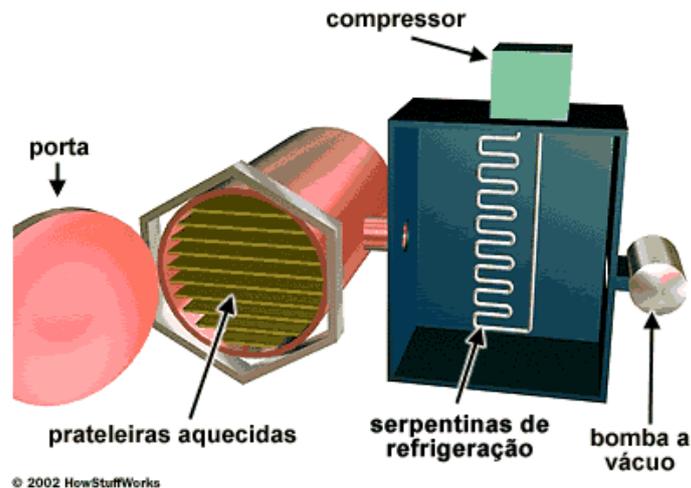
O primeiro produto a ser liofilizado foi o vírus da raiva, em 1911. Durante a Segunda Guerra Mundial, a liofilização passou a ser utilizado em escala industrial, com o objetivo de suprir as necessidades por plasma sanguíneo. Posteriormente, o processo promoveu um grande avanço tecnológico auxiliando a produção de alimentos para as viagens espaciais da NASA. (BARUFFALDI et al. , 1998)

A técnica de liofilização é utilizada para produtos (medicamentos e alimentos) termossensíveis ou que não apresentem resultados satisfatórios diante a retirada de água pelos processos de concentração normalmente utilizados: estufa, fervura direta, banho de água quente, entre outros.

Esse processo se mostra vantajoso por não produzir o rompimento das estruturas moleculares e/ou perda das propriedades originais do material liofilizado como: sabor, odor, cor, valores nutricionais, vitamínicos e farmacológicos, ao contrário do que pode acontecer na concentração simples (TSINONTIDES, 2004).

O processo consiste na desidratação do material em análise, através da sublimação da água. A sublimação é a mudança de estado físico onde uma substância no estado sólido, passa para o estado gasoso sem passar pelo estado líquido (TSINONTIDES, 2004).

Para conseguir tal proposição, o equipamento liofilizador é composto de uma bomba de vácuo, um compressor e uma câmara de refrigeração (Figura 03).



© 2002 HowStuffWorks

Figura 03 - Esquema de Liofilizador de Bandeja
Fonte: site How stuffs works

A água é o único solvente possível para a execução dessa técnica, já que outras substâncias, normalmente utilizadas como solventes, não apresentam as particularidades físico-químicas necessárias para o sucesso dessa técnica. A propriedade da água tão necessária para esse experimento é conhecida como Ponto Tríplice. Neste ponto, tem-se pressão de 0,00602 atm, temperatura ligeiramente acima de 0°C e a presença de água nos três estados físicos. Relembrando, sabe-se que a água ferve à 100°C sob pressão de 1atm ou 760mmHg (RESNICK, 2009).

Ponto Tríplice da Água

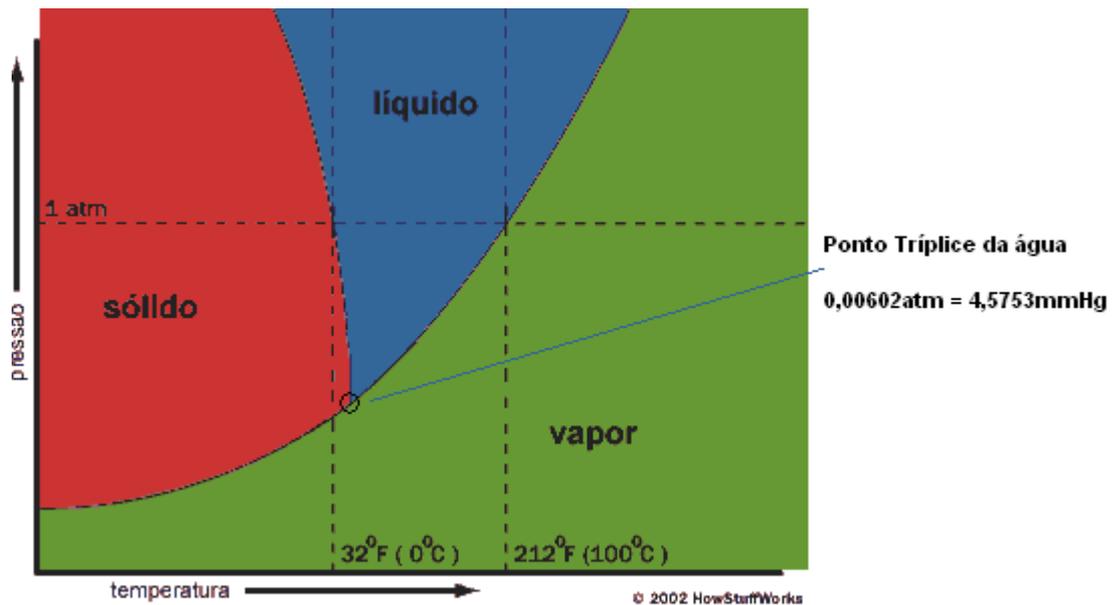


Gráfico 1 - Ponto Tríplice da água
Fonte: site How stuffs works

O sistema liofilizador, promove o congelamento da amostra à temperaturas muito baixas, entre -40°C e -80°C . Simultaneamente, acontece a redução da pressão através do funcionamento da bomba de vácuo. A pressão é reduzida para menos de $0,00602\text{atm}$ (NAIL, 2002).

No Gráfico 1, o Ponto Tríplice da Água, é a característica necessária para o processo de liofilização. Com a amostra congelada, em temperaturas bem reduzidas e sob baixa pressão, ocorre a remoção da água, que encontra-se no estado sólido e que passa diretamente para o estado gasoso. Acontece o processo da sublimação: sólido diretamente para o gasoso (RESNICK, 2009). O resultado, em relação a amostra inicial, é um material anidro, no estado sólido, muitas vezes um pó fino e tênue.

Para que o extrato fluído hidroalcoólico de guaco seja liofilizado, há a necessidade de realizar previamente a completa extração do solvente alcoólico, devendo restar somente a água como veículo.

No entanto, o perfil de composição de um bioproduto a ser liofilizado será regido por vários outros fatores. Frequentemente, o componente biologicamente ativo está presente em uma concentração muito baixa. Visto isso, torna-se necessário a adição de um agente de volume, um excipiente, como as dextrinas e o Aerosil[®] para criar estabilidade física à solução do

bioproduto que será liofilizado. Além disso, esta adição pode propiciar uma maior facilidade de manipulação e uma aparência farmacotécnica mais atraente, mantendo o produto final da liofilização com um aspecto pouco higroscópico por maior período (FRANKS, 1997).

2.5.4- Desidratação por Spray dryer (atomização)

A maioria dos medicamentos fitoterápicos registrados no Brasil apresenta-se sob a forma farmacêutica sólida, utilizando extratos secos como principal matéria-prima ativa. A técnica de desidratação por atomização (spray dryer), esquema geral (Figura 04), tem sido amplamente aplicada na obtenção de extratos secos com melhores características tecnológicas e maior concentração de constituintes com atividade biológica (OLIVEIRA, 2009).

Souza (1998), em suas pesquisas sobre metodologias analíticas e tecnológicas para a obtenção de extratos secos de maracujá, descreve a importância do uso de Aerosil[®] como adjuvante de secagem durante o preparo do extrato seco de *Passiflora edulis* através de atomização em Spray-dryer modelo Büchi Mini spray-190 (SOUZA, 1998).

Esquema geral Spray dryer

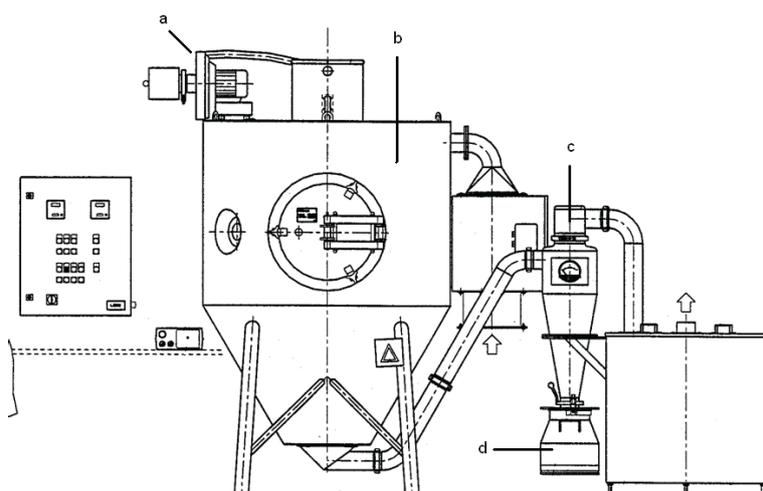


Figura 04 - Desenho esquemático de um Spray dryer distribuidor de alimentação, aspersor, fornecedor de ar quente (a), câmara de secagem (b), separador sólido-gás (c) e sistema de recolhimento do produto (d).

Fonte: site How stuffs works

O processo de desidratação por atomização consiste de três etapas fundamentais. Na primeira fase, o fluido é disperso como gotículas, produzindo uma grande área superficial. Na segunda, ocorre contato destas com uma corrente de ar aquecido, havendo transferência de calor. Na terceira etapa acontece a evaporação do solvente e a formação da partícula sólida (Figura 05) (OLIVEIRA, 2010).

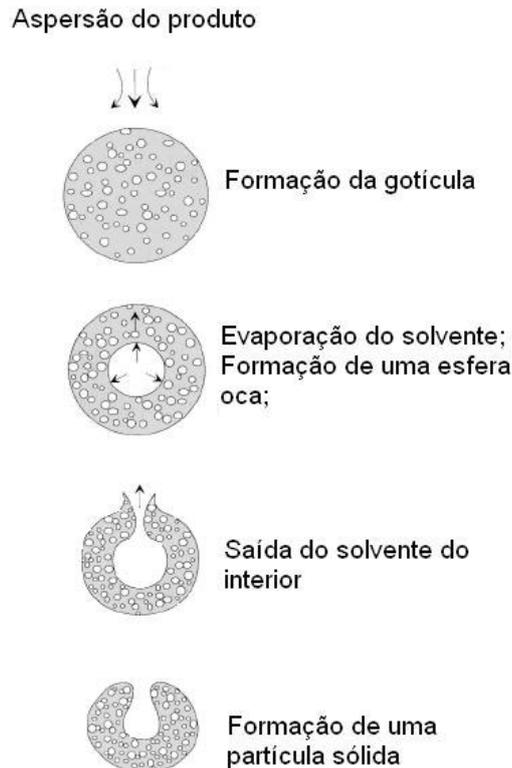


Figura 05 - Formação de partícula por secagem por aspersão (adaptada de Cao et al., 2000).
Fonte: Oliveira et al., 2010. Secagem por aspersão (*spray drying*) de extratos vegetais: bases e aplicações)

Com a transferência de calor do ar aquecido às gotículas, o líquido da superfície evapora-se rapidamente. As partículas solidificadas geralmente apresentam o mesmo tamanho e forma da gotícula que as originou. Na última etapa, o produto de secagem é transportado por uma corrente de ar sendo posteriormente coletado (OLIVEIRA, 2010).

A evaporação superficial da gotícula conduz à formação de uma camada de material seco externa. Através desta camada, o líquido situado no interior da

gotícula propaga-se para o exterior. Dependendo da elasticidade e da permeabilidade da crosta, serão produzidos distintos materiais secos como esferas intactas, com superfície imperfeita ou fragmentada, sólidas ou ocas (RANKELL et al., 2001). As Figura 06 e 07 apresentam fotomicrografias de dois extratos diferentes de *Maytenus ilicifolia* secos por spray dryer, com disco giratório em torre de secagem por aspersão. Os extratos foram produzidos da mesma maneira utilizando temperatura de entrada de 180 °C, velocidade do aspersor de 9500 rpm e 30% de Aerosil® (OLIVEIRA, 2009).

Formação de gotícula durante um processo de aspersão

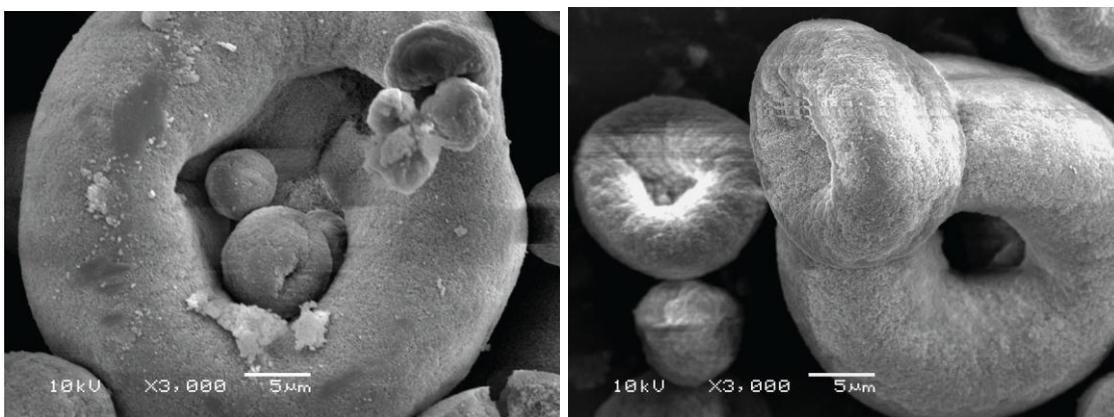


Figura 06 e Figura 07 - Fotomicrografias de produto seco de *Maytenus ilicifolia* em aumento de 3000x.

Fonte: Oliveira et al., 2010. Secagem por aspersão (*spray drying*) de extratos vegetais bases e aplicações.

2.6 - Excipientes Utilizados em para a produção de Extrato Seco

2.6.1 Maltodextrinas

As maltodextrinas são biopolímeros originados da hidrólise parcial do amido e têm extensa utilização como ingredientes por proporcionarem características desejáveis a alimentos processados. São classificadas pelo seu grau de hidrólise, expresso em dextrose equivalente (DE), que é a porcentagem de açúcares redutores calculados como glicose em relação ao peso seco do amido (COUTINHO et al, 2008).

A importância comercial dos hidrolisados de amido (Figura 08) tem aumentado devido às suas propriedades especiais. Em geral, as

maltodextrinas são carboidratos de baixa densidade, totalmente solúveis em água e não possuem aroma de amido (KEARSLEY et al, 1995; KENNEDY et al, 1995).

Nas indústrias de alimentos, as maltodextrinas podem ser utilizadas como agente espessante, para auxiliar a secagem por atomização, como substituto de gorduras, como formador de filmes, no controle do congelamento, para prevenir cristalizações e como complemento nutricional. Nestas aplicações, várias propriedades físicas, químicas e biológicas são requeridas (WANG et al, 2000).

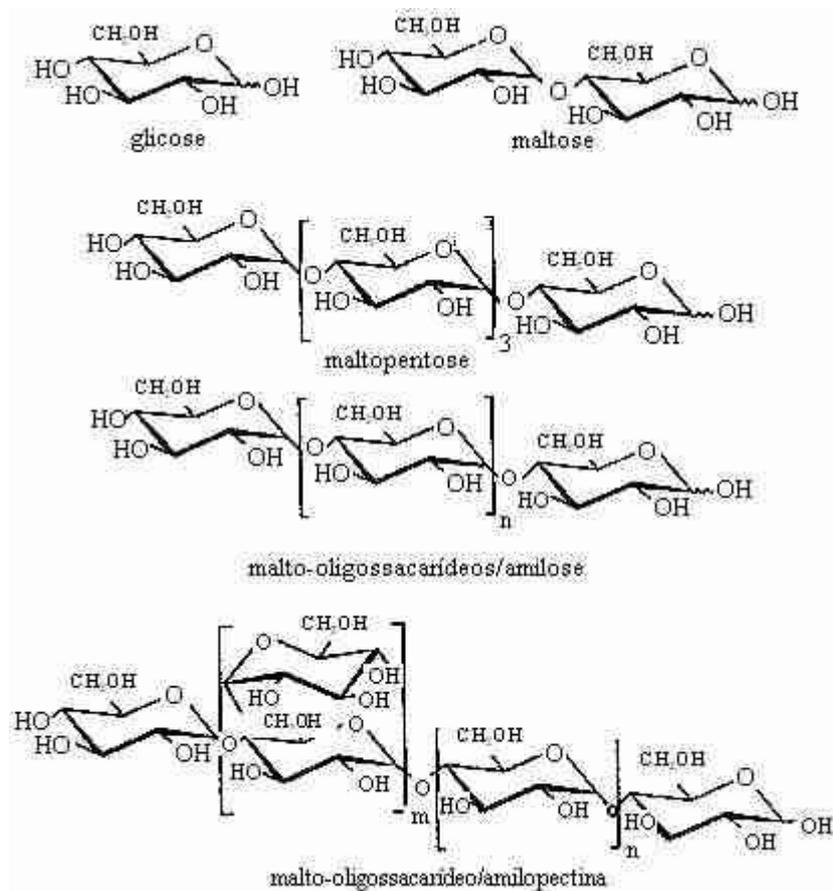


Figura 08 - Principais componentes estruturais da maltodextrina.
 Fonte: KENNEDY; KNILL E TAYLOR (1995).

2.6.2 Aerosil®

O Aerosil® ou Dióxido de Silício Coloidal é um produto patenteado, desenvolvido a partir de hidrólise à altas temperaturas que permite produzir um ácido silícico extremamente fino.

O produto é um pó branco e leve, excelente formador de gel, que incrementa a viscosidade de óleos, ceras e emulsões melhorando a estrutura, estabilidade e sensorial de cremes, loções, batons e outras preparações de make-up.

Como um efetivo melhorador de fluxo, o Aerosil® melhora os processos fabris, como por exemplo, o processo de fabricação de pós e previne a sedimentação de pigmentos e componentes sólidos de suspensões.

Uma das sílicas mais puras do mercado, o Aerosil®, como ingrediente mineral, é uma substância amorfa que satisfaz os requerimentos desejados para o consumo seguro, já que, quando ingerido ou quando usado topicamente não causa irritação à pele ou à membranas mucosas. Diferentemente de silicatos cristalinos, o Aerosil® não causa silicose.

As matérias primas utilizadas na manufatura do Aerosil® são exclusivamente de origem química, com alto grau de pureza e com um conteúdo de SiO₂ (dióxido de silício) superior a 99,8% p/p (baseado na substância calcinada). Os níveis de metais pesados estão abaixo do limite de detecção usando os métodos analíticos convencionais. Matérias primas de origem vegetal ou animal e solventes não são utilizadas no processo de manufatura do Aerosil®. É quimicamente inerte e pode ser estocado sem sofrer alterações, por muitos anos (MERCK INDEX, 2006).

O Aerosil® (dióxido de silício coloidal), que apresenta elevada superfície específica e alto poder adsorvente, tem sido amplamente empregado, apresentando excelentes resultados na obtenção de produtos secos por aspersão a partir de soluções extrativas de diferentes espécies vegetais (OLIVEIRA, 2010).

2.7 - Legislação

2.7.1 – RDC N° 14 de 31 de Março de 2010.

Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento aprovado pelo Decreto N° 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos parágrafos 1° e 3° do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria N° 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 29 de março de 2010, adota a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

Art. 1° Esta Resolução possui o objetivo de estabelecer os requisitos mínimos para o registro de medicamentos fitoterápicos.

§ 1° São considerados medicamentos fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais, cuja eficácia e segurança são validadas por meio de levantamentos etnofarmacológicos, de utilização, documentações tecnocientíficas ou evidências clínicas.

§ 2° Os medicamentos fitoterápicos são caracterizados pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade.

§ 3° Não se considera medicamento fitoterápico aquele que inclui na sua composição substâncias ativas isoladas, sintéticas ou naturais, nem as associações dessas com extratos vegetais.

ANEXO I - Vide legislação Completa RDC n°14, 31 de Março de 2010.

Diário Oficial da União, 5 de Abril de 2010. N° 63, Seção 1, p.85.

Fonte: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RDC_N_14_anvisa.pdf

2.7.2 - Portaria Nº 2.982 de 26 de Novembro de 2009

Aprova as normas de execução e de financiamento da Assistência Farmacêutica na Atenção Básica.

Anexo II

ELENCO DE REFERÊNCIA NACIONAL DO COMPONENTE BÁSICO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Medicamentos fitoterápicos e homeopáticos com aquisição pelos Municípios, Distrito Federal e/ou Estados, conforme pactuação nas Comissões Intergestores Bipartite e financiamento tripartite.

Nome Popular	Nome científico	Forma farmacêutica	Indicação de uso
Espinheira Santa *	<i>Maytenus ilicifolia</i>	Cápsula	Dispepsias, coadjuvante no tratamento de gastrite e úlcera duodenal.
		Comprimido	
		Emulsão	
		Solução	
		Tintura	
Guaco *	<i>Mikania glomerata Sprengel</i>	Cápsula	Expectorante, broncodilatador.
		Solução oral	
		Tintura	
		Xarope	
Alcachofra *	<i>Cynara scolymus</i>	Cápsula	Colagogos e coleréticos em dispepsias associadas a disfunções hepatobiliares.
		Comprimido	
		Drágea	
		Solução oral	
		Tintura	
Aroeira *	<i>Schinus terebenthifolius</i>	Gel	Produtos ginecológicos anti-infecciosos tópicos simples
		Óvulo	
Cáscara sagrada *	<i>Rhamnus purshiana</i>	Cápsula	Constipação ocasional.
Garra do diabo *	<i>Harpagophytum procumbens</i>	Cápsula	Anti-inflamatório (oral) em dores lombares, osteoartrite.
		Comprimido	
Isoflavona da soja*	<i>Glycine max</i>	Cápsula	Climatério (Coadjuvante no alívio dos sintomas).
		Comprimido	

Unha de gato *	<i>Uncaria tomentosa</i>	Cápsula	Anti-inflamatório (oral e tópico) nos casos de artrite reumatóide, osteoartrite e como imunoestimulante.
		Comprimido	
		Gel	
Medicamentos homeopáticos * conforme Farmacopeia Homeopática Brasileira 2ª edição.			

ANEXO II - Vide legislação Completa PORTARIA Nº 2.982 DE 26 DE NOVEMBRO DE 2009.

Diário Oficial da União. 30 de Novembro de 2009. nº 228, Seção 1, p. 771 a 773.

Fonte:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2982_26_11_2009_rep.html

3 – Objetivos

3.1 - Objetivo geral

Produzir o extrato seco de *Mikania glomerata Sprengel* a partir das técnicas de liofilização e spray-dryer, dosear o teor de cumarina e avaliar o rendimento dos dois processos para a futura aplicação na produção da fabricação de cápsulas de guaco dentro das diretrizes estruturadas pela Portaria nº 2.982 de 26 de Novembro de 2009.

3.2 - Objetivo Específico

- Estabelecer um estudo técnico/científico para a obtenção do extrato seco de *Mikania glomerata Sprengel* (guaco), seguindo os critérios de qualidade presentes na RDC 14 de 31 de Março de 2010 (Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária), que estabelece os requisitos mínimos para o registro de medicamentos fitoterápicos;

- Através do método espectrofotométrico, confirmar a presença da concentração mínima do marcador químico cumarina, avaliando o rendimento desse marcador nos processos de obtenção de extrato seco;

- Atender ao Elenco de Referência de Medicamentos e Insumos Complementares para a Assistência Farmacêutica na Atenção Básica de Saúde (Portaria 2.982/GM/MS, Brasil, 2009) que inclui a planta *Mikania glomerata Sprengel* (guaco), na forma de cápsulas, nos medicamentos necessários à complementação da saúde popular.

4 - Materiais e Métodos

4.1 - Material Botânico

Foram colhidas as folhas frescas de guaco provenientes do Horto Medicinal da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Uma exsicata foi depositada no Herbário do Departamento de Botânica da UFJF sob o número 42054 (AMARAL et al, 2009).

4.1.2 - Preparação da amostra

No laboratório de Farmacologia da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora, a planta fresca, após seleção e escolha das folhas inteiras e saudáveis (triagem), foi exposta sobre a bancada para a pré secagem à temperatura ambiente de 22°C (+/- 3°C), por 48h e, posteriormente, transferida para a estufa, para a desidratação, sob temperatura controlada de 35°C (± 1) até que as folhas estivessem secas e quebradiças. Em seguida, efetuou-se a trituração utilizando máquina tipo picadeiro e moinho a martelo (marca Junqueira - modelo 10 JC6, capacidade máxima 3000 rpm, com tamis malha 20), obtendo-se um pó grosso (AMARAL et al, 2009). Esse pó, após resfriamento em temperatura ambiente, foi devidamente embalado em sacos plásticos e envolvidos em papel craft.

4.1.3 - Obtenção do extrato líquido

A obtenção dos extratos líquidos de *Mikania glomerata Sprengel* (Farmacopeia Brasileira 1ª edição, 1929) foi realizada empregando-se como líquido extrator uma solução de etanol/ água na proporção 70:30.

Os processos de extração foram realizados através da maceração e da percolação, conforme método descrito na Farmacopeia Brasileira 1ª edição (SILVA, 1929). Para a realização da extração foram utilizados 25g de folhas trituradas da planta para o processo, sendo que a proporção de volume foi de 1:1, ou seja, 25mL de líquido extrator para 25g de pó.

4.2 - Padronização de Método para obtenção do Extrato Seco de *Mikania glomerata Sprengel*

Para a produção de extratos secos a partir de material vegetal na forma líquida, são utilizadas algumas técnicas conhecidas para a total retirada de solvente dos extratos fluídos obtendo-se assim, o material vegetal na forma de pó. Para esta pesquisa foram testados cinco processos cuja finalidade foi avaliar o melhor rendimento: concentração por evaporação em estufa sob temperatura controlada e em banho de água quente, concentração por rotaevaporação e desidratação do material por liofilização e atomização em spray-dryer.

4.2.1 - Concentração do extrato por evaporação em estufa e em banho de água quente

Estufa - Procedeu-se vertendo 50mL do extrato fluído de *Mikania glomerata Sprengel* em béquer graduado de 100mL. Levou-se o béquer em estufa (Estufa de Cultura Fanem 002CB) mantendo a temperatura controlada entre 45°C e 50°C. Essa temperatura foi escolhida como ideal para propiciar a evaporação total do álcool e não oferecer riscos de degradação ao marcador químico, cumarina de máxima importância em nosso estudo.

Banho de água quente - Para a imersão em banho de água quente, foram utilizados 100mL de extrato hidroalcoólico de guaco, também em béquer graduado, mantendo-se a temperatura entre 45°C e 50°C, até a evaporação total do solvente, constatada visualmente.

4.2.2 – Concentração do extrato em rotavapor para a liofilização

Para este processo foi utilizado o rotaevaporador modelo Fiston RPM 80105 (Figura 09). O processo consiste em acondicionar a amostra em um balão de fundo redondo, acoplado ao braço giratório. Esse acoplamento é realizado de forma hermética para que a bomba de vácuo, ligada ao sistema, possa promover a redução de pressão. O braço giratório promove o giro constante do balão, enquanto este é mergulhado em um recipiente com água

aquecida sob temperatura controlada (neste experimento manteve-se a temperatura entre 45°C e 50°C em banho de água quente). Os solventes com menor ponto de ebulição, neste caso o etanol, evaporam até o condensador, onde são liquefeitos e recuperados em outro balão que está ligado ao mesmo condensador. A água, como tem o maior ponto de ebulição, continua no balão juntamente com a amostra. Considera-se como finalizado o processo de retirada de álcool do extrato quando não há mais gotejamento desse solvente no balão de recolhimento. Nessa pesquisa, foram utilizados 50mL de extrato hidroalcoólico e o tempo de retirada do álcool foi de aproximadamente quatro horas (BARATTO, 2008).

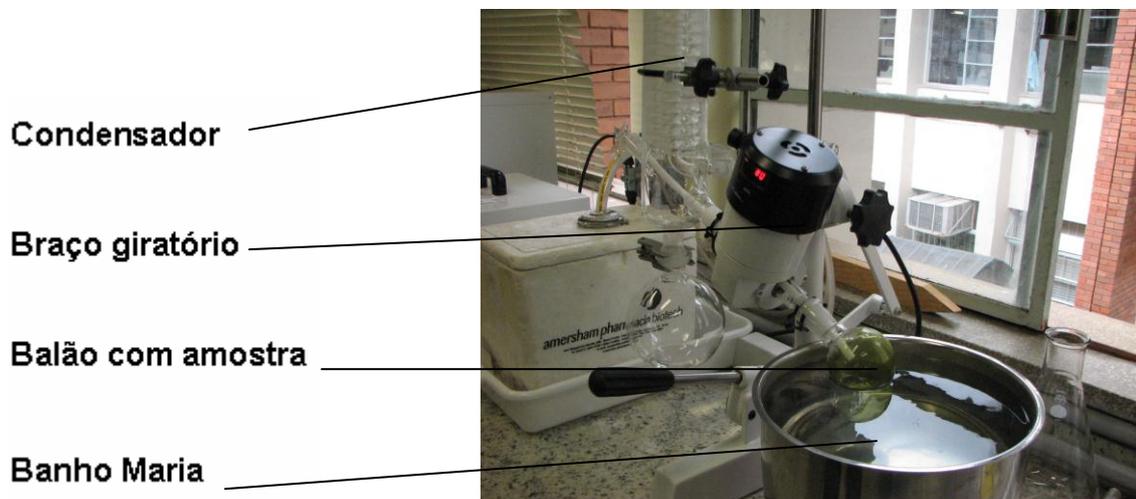


Figura 09 - Rotavapor Modelo Fiston RPM 80105
Fonte: a autora

4.2.3 – Liofilização

A Liofilização dos extratos fluídos de guaco, após a evaporação do álcool, foi realizada em dois laboratórios, utilizando-se dois modelos de liofilizadores. No Laboratório de Pigmentos e Compostos Bioativos, Departamento de Tecnologia de Alimentos DTAIII - Universidade Federal de Viçosa foi utilizado Liofilizador Terroni Fauvel LHO 400/4L (Figura 10 e Figura 11), e no Laboratório de Análise Instrumental da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Juiz de Fora utilizou-se o Liofilizador LS 3000 Terroni (Figura 12).

4.2.3.1 - Primeiro teste experimental

No Laboratório da Universidade Federal de Viçosa, utilizou-se o extrato de guaco evaporado em banho de água quente, preparando suspensões de extrato contendo 8 e 10% de maltodextrina em cada amostra de 100mL, distribuídas em bandejas, efetuando-se o pré-congelamento do material à -8°C, em freezer horizontal.

O tempo total de liofilização foi de 22 horas e o critério para considerar o processo finalizado foi a observação do aspecto do produto final.



Figura 10 - Liofilizador de Bandeja Terroni Fauvel LHO 400/4L
fonte: Luciane Santos da Silva, 2011 (Faculdade de Farmácia UFJF).



Figura 11 - Bandeja do Liofilizador com Extrato de Guaco
fonte: Luciane Santos da Silva, 2011 (Faculdade de Farmácia UFJF).

4.2.3.2 - Segundo teste experimental

Outra parte do extrato foi liofilizada no Laboratório de Análise Instrumental da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Juiz de Fora (Figura 12).

Foram retestadas, em duplicata de 50mL cada frasco/pote de extrato de guaco evaporado em estufa, as liofilizações com maltodextrina nas mesmas concentrações de 8 e 10%, porém com o pré-congelamento das suspensões à -80°C.

Ainda foram preparadas amostras em duplicata, acondicionadas em frascos/potes contendo 50mL de suspensões de extrato de guaco evaporado em estufa, constituída de 8 e 10% de Aerosil®.

4.2.3.3- Terceiro teste experimental

Foram efetuados, também na UFJF, experimentos com amostras de 50mL de extrato sem a adição de adjuvante. O líquido viscoso, marrom escuro, sem álcool e semelhante a um caramelo, obtido mediante a evaporação em estufa, foi suspenso em água destilada, pré-congelado à -80°C e levado ao liofilizador.

O tempo total do processo envolvendo todas as amostras descritas à cima foi de aproximadamente 30 horas, sob pressão inicial de -475mmHg, temperaturas entre -52°C e -49°C e sob pré-congelamento de -80°C.

Na Figura 13, observam-se algumas amostras antes do processo de liofilização no equipamento modelo Liofilizador LS 3000 Terroni (Figura 12).

Liofilizador LS 3000 Terroni



Figura 12 - Liofilizador LS 3000 Terroni
Fonte: a autora



Figura 13 - Amostras de Extrato fluído de guaco evaporadas, sem álcool e com adjuvantes.
Fonte: a autora

4.2.4 - Spray dryer

No Laboratório de Pigmentos e Compostos Bioativos, Departamento de Tecnologia de Alimentos DTAlII - Universidade Federal de Viçosa, utilizou-se o equipamento Modelo Buchi Mini Spray Dryer B-191, capacidade mínima de atomização por processo de 300mL (Figura 14 e 15).

Nesse processo foram utilizadas 4 amostras de 300mL, sob temperatura média de entrada de 80°C, temperatura média do processo de 170°C e fluxo de alimentação de 4,0 mL/min. Previamente à execução do processo de atomização do extrato hidroalcoólico de guaco, prepararam-se suspensões desse extrato contendo 8% e 10% de maltodextrina e 8% e 10% de Aerosil®.

As amostras foram submetidas ao Spray-dryer por 30 minutos.



Figura 14 e Figura 15 - Equipamento spray dryer Modelo Buchi Mini Spray Dryer B-191

Fonte: Luciane Santos da Silva, 2011(Faculdade de Farmácia UFJF).

4.3 - Análises Físico-químicas

4.3.1 - Sólidos Solúveis Totais (SST)

Realizou-se a determinação de Sólidos Solúveis Totais (SST) para o Extrato Fluído de Guaco sem e com os adjuvantes Aerosil® e Maltodextrina. Foi utilizado o refratômetro digital de mesa Tecnal do Laboratório de Pigmentos e Compostos Bioativos, Departamento de Tecnologia de Alimentos DTAlII - Universidade Federal de Viçosa. O equipamento foi calibrado com água destilada, sendo a leitura ajustada, quando necessário, ao valor zero na escala °Brix (ROCHA, 2009).

A leitura, em escala °Brix, através do refratômetro, foi obtida após o gotejamento de pouco mais de 1mL do material líquido sobre o leitor do aparelho.

4.3.2 - Densidade do Extrato Fluído de Guaco

Para obter a densidade do Extrato Fluído de Guaco, utilizou-se um picnômetro com tampa de 25mL e uma balança analítica Modelo 205A série

63692, marca Precisa. Tarou-se a balança de precisão e com o auxílio de uma pinça, pesa-se o picnômetro tampado, vazio. Em seguida, também com o auxílio de uma pinça, preenche-se o picnômetro com o extrato fluído de guaco, tampando-o. Tarou-se a balança de precisão e pesou-se o picnômetro com seu volume repleto com o extrato fluído. Tendo em mãos os valores das massas do picnômetro vazio e cheio, realizou-se uma subtração e obtendo-se o valor somente da massa do extrato fluído. Sabendo-se que a massa encontrada do extrato fluído ocupa um volume de 25mL no interior do picnômetro, obtem-se a densidade desse extrato através do cálculo (RESNICK, 2009):

$$\text{densidade} = \frac{\text{massa do extrato fluído}}{\text{volume ocupado pelo extrato}}$$

4.3.3 - Teste de umidade do Extrato Seco de Guaco

Para a determinação do índice de umidade utilizou-se o Determinador de Umidade em infravermelho, Marte, série ID 1.8, modelo ID50, do Laboratório de Farmacologia da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora (FARMACOPEIA BRASILEIRA. IV, 1988).

A avaliação foi realizada com os Extratos Secos de Guaco obtidos a partir da atomização e da liofilização, contendo os adjuvantes Aerosil® e maltodextrina nas proporções citadas para este estudo.

O determinador de umidade foi ajustado para a temperatura máxima de 108°C e desligamento após a estabilização de peso da amostra por 1 minuto. Foi utilizado cerca de 1,0g de cada um dos materiais obtidos através das técnicas de desidratação descritas neste trabalho.

4.3.4 – Colorimetria (tonalidade) do Extrato Seco de Guaco

O Colorímetro Color Quest Xe do Laboratório de Pigmentos e Compostos Bioativos, Departamento de Tecnologia de Alimentos DTAlII - Universidade Federal de Viçosa, foi utilizado para a realização das análises de

mapeamento de cor dos Extratos Secos de Guaco com os adjuvantes Aerosil® e maltodextrina.

A leitura de cor foi efetuada mediante a distribuição homogênea do extrato seco de guaco entre duas placas de vidro que foram levadas ao feixe de luz e ao leitor do colorímetro. Esse leitor capta as refrações luminosas produzidas pelo feixe de luz ao entrar em contato com o material sólido. As leituras são processadas por um software e traduzidos como coordenadas diretas de cor que seguem o padrão segundo o espaço psicométrico de cores CieLab (Figura 16) e são expressas em L, a e b (ROCHA, 2009).

L* - Luminosidade

a* - conteúdo do vermelho ao verde

b* - conteúdo do amarelo ao azul

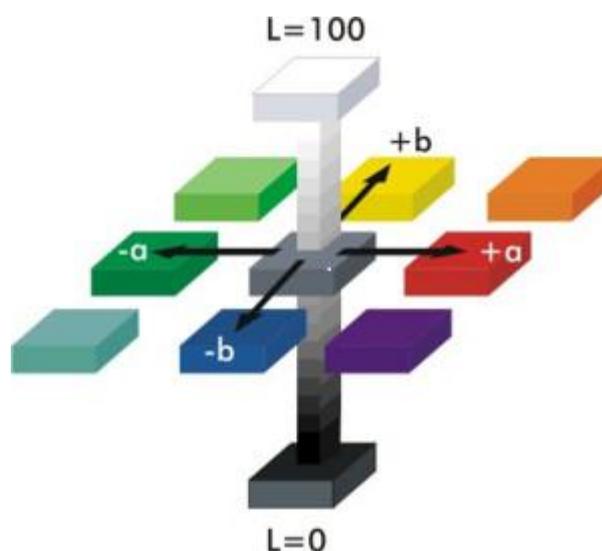


Figura 16 – Esquema de cores CieLab.

Fonte:<http://corisectelmo.blogspot.com/2011/01/aula-21-espaco-de-cor-lab.html>

4.3.5 – Determinação da curva de calibração a partir do padrão de cumarina

No Laboratório de Análise de Alimentos e Águas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora, pesaram-se 24mg de cumarina (1,2-benzopirona) padrão primário, de procedência Fluka (Sigma - Aldrich), diluindo-se em 100mL de metanol/água 80:20 (solução estoque).

Realizaram-se sucessivas diluições para a obtenção de sete concentrações diferentes variando de 4,8µg/mL a 10,56µg/mL. As leituras das absorvâncias foram realizadas em espectrofotômetro Modelo Biochoron Libra S12, no UV, em comprimento de onda (λ) 275nm (nanômetros) (AMARAL et al, 2009). Este procedimento foi realizado em triplicata obtendo-se a Reta de Calibração com valores médios das três determinações.

Descrição das Diluições para a obtenção da curva

24mg = 24000µg de padrão cumarina Fluka (Sigma - Aldrich)

Diluem-se 24mg de padrão, completando-se o volume para 100mL de solução metanol/água 80:20.

A partir da primeira diluição, transferiu-se para 7 balões volumétricos de 50mL, alíquotas de 1,0mL, 1,2mL, 1,4mL, 1,6mL, 1,8mL, 2,0mL e 2,2mL. Completou-se o volume com solução metanol/água 80:20.

$$24000\mu\text{g}/100\text{mL} = [240\mu\text{g}]$$

$$240\mu\text{g} \times 1,0\text{mL} / 50\text{mL} = [4,8\mu\text{g}]$$

$$240\mu\text{g} \times 1,2\text{mL} / 50\text{mL} = [5,76\mu\text{g}]$$

$$240\mu\text{g} \times 1,4\text{mL} / 50\text{mL} = [6,72\mu\text{g}]$$

$$240\mu\text{g} \times 1,6\text{mL} / 50\text{mL} = [7,68\mu\text{g}]$$

$$240\mu\text{g} \times 1,8\text{mL} / 50\text{mL} = [8,64\mu\text{g}]$$

$$240\mu\text{g} \times 2,0\text{mL} / 50\text{mL} = [9,60\mu\text{g}]$$

$$240\mu\text{g} \times 2,2\text{mL} / 50\text{mL} = [10,56\mu\text{g}]$$

A concentração e a absorvância variam linearmente, tendo como equação geral da reta a seguinte expressão:

$$\mathbf{C = K.ABS + B}$$

onde: C = concentração; C_1 = concentração inicial; C_2 = Concentração final;
K = coeficiente angular; B = coeficiente linear; e ABS = absorção; ABS_1 = absorção inicial; ABS_2 = absorção final. Sendo o coeficiente angular:

$$K = \frac{C_2 - C_1}{ABS_2 - ABS_1}$$

4.3.6 - Doseamento de cumarina

4.3.6.1 - Doseamento de cumarina no extrato fluído de guaco

Para o doseamento de cumarina no Extrato Fluído de Guaco, procedeu-se retirando 0,8mL de extrato, diluindo-o para 100mL da solução estoque de metanol/água 80:20. Realizou-se a leitura, em triplicata, em espectrofotômetro Modelo Biochoron Libra S12, no UV, em comprimento de onda (λ) 275nm (nanômetros)(AMARAL et al, 2009), no Laboratório de Análise de Alimentos e Águas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora.

4.3.6.2 - Doseamento de cumarina no extrato seco de guaco

Realizou-se o doseamento de cumarina nos extratos secos de guaco obtidos a partir dos processos de atomização e de liofilização. Foram retirados 24mg das amostras de extrato seco atomizadas com 8 e 10% de Aerosil[®] e 8 e 10% de maltodextrina. Também foram retirados o mesmo valor das amostras liofilizadas com 8 e 10% de Aerosil[®] e 8 e 10% de maltodextrina. Cada alíquota de 24mg foi diluída em 50mL da solução estoque de metanol/água. Em seguida, foram retirados 8,0mL e diluídos novamente em 25mL da mesma solução estoque. Cada solução, produzida a partir das amostras de extrato seco obtidas, foi levada ao espectrofotômetro para leitura. O procedimento foi realizado em triplicata (AMARAL et al, 2009).

4.3.7 - Rendimento de cumarina nas amostras de extrato seco de guaco obtidas nos processos de Atomização e Liofilização.

Após a execução do doseamento de cumarina para os extratos secos de guaco, foram também realizados os cálculos de rendimento para esse marcador químico para todas as amostras obtidas por liofilização e por atomização, frente a adição dos adjuvantes já descritos.

O valor do rendimento de cada processo é obtido comparando-se o valor inicial de cumarina existente em cada amostra de extrato fluído e o valor de cumarina encontrado/recuperado no extrato seco de guaco após a execução de cada técnica de desidratação (FELLOWS, 1994).

Fórmula geral referente ao cálculo da concentração inicial de cumarina.

Concentração inicial(i) de cumarina X volume inicial(i) da amostra fluída = quantidade total inicial(i) de cumarina

$$[\text{ }] \text{cumarina}(\mathbf{i}) \times \text{volume}(\mathbf{i}) \text{ amostra} = T \text{cumarina}(\mathbf{i})$$

Fórmula geral referente ao cálculo da concentração final de cumarina.

Concentração final(f) de cumarina X peso final(f) da amostra seca= quantidade total final(f) de cumarina

$$[\text{ }] \text{cumarina}(\mathbf{f}) \times \text{peso}(\mathbf{f}) \text{ amostra} = T\text{cumarina}(\mathbf{f}) \text{ obtido}$$

Para realizar a relação de porcentagem de recuperação/rendimento utilizam-se os dados:

Concentração inicial de cumarina no extrato fluído de guaco = 12,15mg/mL.

Quantidade de extrato fluído de guaco utilizado por partida na liofilização = 50mL

Quantidade de extrato fluído de guaco utilizado por partida na atomização= 300mL

Peso de cada amostra de extrato seco obtido ao final de cada processo de extração de água.

5 - Resultados e Discussão

5.1 - Evaporação

No processo de concentração por evaporação em estufa, após aproximadamente 24 horas, obteve-se um líquido viscoso marrom escuro, semelhante a um caramelo (Figura 17 – A e B). Constatou-se que sob as condições descritas, o método utilizado não se mostrou eficiente para a produção de extrato seco de guaco, já que não apresentou um aspecto de pó fino, homogêneo e pouco higroscópico. Os mesmos resultados negativos para a produção do extrato seco foram observados através da técnica de evaporação em banho de água quente.

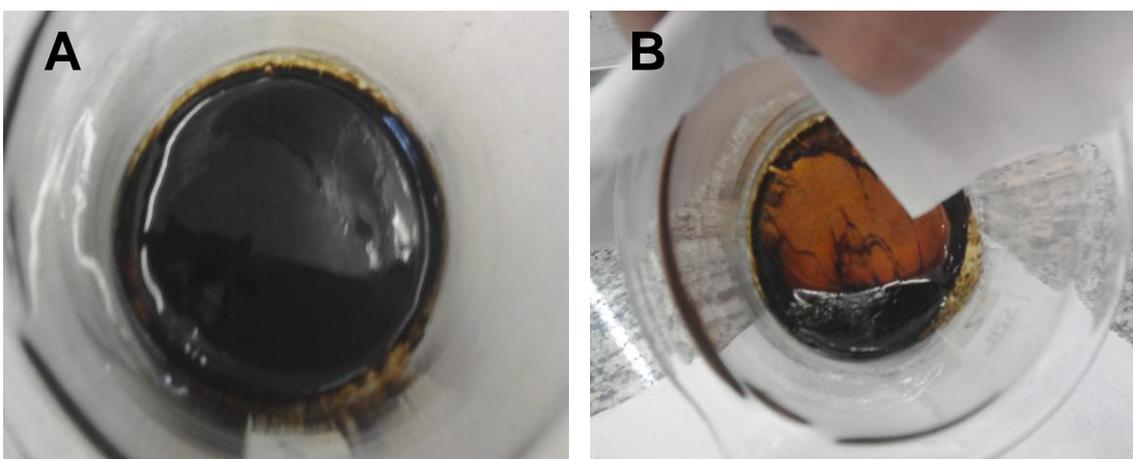


Figura 17 - A e B - Extrato mole de Guaco após evaporação em estufa
Fonte: Luciane Santos da Silva, 2011(Faculdade de Farmácia UFJF).

5.2 – Rotavapor

A técnica de rotaevaporação, cuja finalidade também é a extração prévia da porção alcoólica do extrato fluído de guaco, foi escolhida, em princípio, para submeter, posteriormente, o extrato fluído à liofilização. Essa técnica não apresentou resultados satisfatórios. Além da lentidão do processo, a retirada do material do balão utilizado, incidiu em grande perda de produto, devido a aderência do material seco caramelizado nas paredes do frasco, impossibilitando a ressuspensão do mesmo (Figura 18). O material coletado, a partir de 50mL de extrato de guaco rotaevaporado, apresentou peso final

inferior a 5,0g, utilizando o processo manual de raspagem com espátula de metal do conteúdo do frasco e pesando diretamente na balança analítica Modelo 205A série 63692, marca Precisa. Porém, utilizando os cálculos teóricos, utilizando o volume inicial da amostra, a partir do balanço de massas (FELLOWS, 1994), a massa(g) do produto final foi de 18,8778g, conforme apresentado abaixo.

Balanço de Massas:

$V_i \times d \times \%SST = \text{massa teórica esperada(g)}$.

V_i = Volume inicial da amostra;

d = densidade;

$\%SST$ = porcentagem de sólidos solúveis totais.

$d = 1,293\text{g/mL}$ do extrato fluído de guaco.

$50\text{mL} \times 1,293\text{g/mL} \times 29,2/100 = 18,8778\text{g}$

Observa-se na figura 20, o resíduo após a rotaevaporação da amostra de extrato fluído de guaco.



Figura 18 - Resíduo de Extrato de Guaco hidroalcoólico rotaevaporado
Fonte: a autora

5.3 - Liofilização

5.3.1 - Primeiro teste experimental

A técnica empregada para liofilizar o extrato líquido, com pré-congelamento em freezer a -8°C , utilizando-se adjuvante farmacêutico (excipiente) maltodextrina a 8 e a 10%, após a evaporação do álcool em banho de água quente por aproximadamente 6 horas, obteve-se o material seco e sólido. No entanto, após alguns minutos da retirada do liofilizador, o material mostrou-se extremamente higroscópico (Figura 19 e Figura 20), devido absorção de umidade do ambiente, retornando ao mesmo aspecto caramelado observado no produto evaporado em banho de água quente e estufa.



Figura 19 - Extrato Liofilizado com 8% de maltodextrina
Fonte: a autora



Figura 20 - Extrato Liofilizado com 10% de maltodextrina
Fonte: a autora

Conforme observado nas figuras 19 e 20, o aspecto caramelado do produto liofilizado mostrou características menos pegajosas do que as amostras evaporadas antes de serem liofilizadas (figuras 18 e 19). Porém, não adequadas para a obtenção do extrato seco de guaco. (WANG et al, 2000).

5.3.2 - Segundo teste experimental

No processo, executado com o pré-congelamento a -80°C com maltodextrina (8 e 10%), obteve-se um produto seco, de coloração bege, ligeiramente escurecida, de aspecto quebradiço, como cristais (Figura 21), sendo que o aspecto de pó fino desejado, pode ser obtido após trituração em gral com pistilo.

As amostras liofilizadas com Aerosil[®] a 8 e 10% apresentaram-se com aspecto melhor, conforme o desejado, ou seja, fino e bege claro (Figura 22).

A adição dos dois adjuvantes, separadamente, nessa segunda fase do experimento, sob as condições técnicas descritas, produziu um material satisfatório para a produção final de extrato seco de guaco.



Figura 21 - Extrato liofilizado com maltodextrina como adjuvante
Fonte: a autora



Figura 22 - Extrato liofilizado com Aerosil[®] como adjuvante
Fonte: a autora

5.3.3 - Terceiro teste experimental

O líquido viscoso, marrom escuro, sem álcool e semelhante a um caramelo, obtido mediante a evaporação em estufa, foi suspenso em água destilada, pré-congelado à -80°C e levado diretamente, sem adjuvante, para o liofilizador modelo LS3000 Terroni, cujas características foram: pressão inicial de -475mmHg e temperaturas entre -52°C e -49°C , por aproximadamente 30 horas (Figura 12). Obteve-se um material de aspecto seco, espumado e quebradiço (Figura 23). No entanto, o mesmo aspecto caramelado, percebido anteriormente no extrato mole, permaneceu no fundo do frasco utilizado para a

liofilização. Sendo assim, o extrato fluído de guaco sem adjuvantes, mostrou-se inadequado para ser considerado como o produto final na obtenção do extrato seco.



Figura 23 – Extrato de guaco liofilizado sem adjuvante
Fonte: a autora

A adição de adjuvantes com alto poder adsorvente como o Aerosil[®], a maltodextrina, a ciclodextrina, a gelatina e outros, tem sido amplamente empregada também no processo de atomização, apresentando excelentes resultados na obtenção de produtos secos a partir de soluções extrativas de diferentes espécies vegetais (OLIVEIRA, 2009).

5.4 - Spray dryer

As quatro amostras de 300mL de extrato hidroalcoólico de guaco, com os adjuvantes maltodextrina e Aerosil[®], submetidos ao processo de aspersão em Spray dryer, resultaram em um produto final farmacotecnicamente adequado para a utilização como matéria-prima na produção de cápsulas de gelatina dura de extrato seco de guaco (Figura 24 e Figura 25). Com os dois adjuvantes, obteve-se o extrato seco de guaco com aparência de pó claro, homogêneo e aparentemente com baixa higroscopicidade. Observando-se as Figura 24 e Figura 25, nota-se, na Figura 24 que representa o extrato seco obtido com maltodextrina, a presença de grumos, diferenciando-se da Figura 25, que mostra-se visivelmente como pó fino.

Segundo os resultados do estudo realizados por Vasconcelos et al., em 2005, o rendimento do processo aumentou com os níveis mais altos de Aerosil[®]. Na concentração de 30% obtiveram os menores valores para a umidade residual, independentemente da temperatura de entrada. A higroscopicidade e a umidade residual dos produtos foram inversamente proporcionais ao aumento da temperatura de entrada e à concentração do adjuvante. As condições operacionais mais adequadas foram 30% de adjuvante, a uma temperatura de 140 °C, obtendo rendimento acima de 80% (OLIVEIRA, 2010).

Produtos secos por atomização a partir de solução extrativa aquosa de *Ilex paraguariensis* St. Hill, foram produzidos e avaliados em estudo realizado por Silva, 2007. O emprego de Aerosil[®] na concentração de 30% propiciou melhores características tecnológicas e maior estabilidade frente à luz quando comparado a extratos secos com o mesmo adjuvante na concentração de 15%. Análises dos perfis térmicos e cromatográficos de extratos liofilizados e secos por atomização comprovaram que a secagem não acarretou nenhuma degradação ao produto (OLIVEIRA, 2009).

Nessa pesquisa as concentrações de 8 e 10% de Aerosil[®] mostraram um aspecto satisfatório para a produção de extrato seco de guaco.



Figura 24 - Extrato de Guaco + maltodextrina 8% após procedimento com Buchi Mini Spray Dryer B-191
Fonte: a autora



Figura 25 - Extrato de Guaco + Aerosil® 8% após procedimento com Buchi Mini Spray Dryer B-191
Fonte: a autora

5.5 – Análises Físico-químicas

5.5.1 - Sólidos Solúveis Totais (SST)

Dentre os diversos componentes dos produtos naturais, a análise dos Sólidos Solúveis Totais, cuja a unidade é representada por °Brix, desempenha um papel primordial para a manutenção de sua qualidade, devido a influência nas propriedades termofísicas, químicas e biológicas do material em processamento.

A indústria (de medicamentos - tinturas, soluções, xaropes - de doces, sucos, néctar, polpas, leite condensado, álcool, açúcar, sorvetes, licores e bebidas em geral) utiliza desse teste para o controle dos ingredientes a serem adicionados ao produto em desenvolvimento e em sua qualidade final. Pode-se ressaltar, por exemplo, que o conhecimento do teor dos Sólidos Solúveis Totais (°Brix) de um componente natural, é importante para definir a quantidade de açúcares ou adoçantes necessários ao adequado desenvolvimento de seu produto final, isso porque dentre as substâncias encontradas entre os SST, grande parte é constituída por açúcares. Quanto maior a quantidade de Sólidos Solúveis Totais presentes, menor será a quantidade de açúcares ou adoçantes adicionados à formulação medicamentosa ou ao produto alimentício (COSTA, 2004).

Após teste no refratômetro Tecnal, obtiveram-se os seguintes valores para Sólidos Solúveis Totais:

- SST em Extrato Fluído de Guaco sem adjuvantes ----- %SST=29,2 °Brix
- SST em Extrato Fluído de Guaco Aerosil® 8%----- %SST=29,7 °Brix
- SST em Extrato Fluído de Guaco Aerosil® 10%----- %SST=29,5 °Brix
- SST em Extrato Fluído de Guaco maltodextrina 8%----- %SST=28,9 °Brix
- SST em Extrato Fluído de Guaco maltodextrina 10%--- %SST=28,7 °Brix

5.5.2 - Densidade do Extrato Fluído de Guaco

Para obter a densidade do Extrato fluído foram obtidos os seguintes valores:

Massa do picnômetro de volume 25mL = 17,0333g

Extrato Fluído de Guaco + picnômetro = 49,3630g

Massa do Extrato Fluído de Guaco = 49,3630g - 17,0333g = 32,3297g

$$\text{densidade} = \frac{\text{massa do extrato fluído}}{\text{volume ocupado pelo extrato}}$$

densidade do extrato = $\frac{32,3297\text{g}}{25\text{mL}} = 1,293\text{g/mL}$

5.5.3 - Teste de umidade do Extrato Seco de Guaco

O teor de umidade em matérias-primas vegetais permite a ação de enzimas, podendo acarretar a degradação de constituintes químicos (BARNI, 2009). O teor máximo de umidade estabelecido varia de 8 a 14% (FARMACOPEIA BRASILEIRA. IV, 1988).

Do teste de umidade realizado com os Extratos Secos de Guaco, obtidos a partir da atomização e da liofilização, contendo os adjuvantes Aerosil[®] e maltodextrina tem-se os seguintes resultados conforme a tabela 2:

Tabela 2 - Comparação de Umidade em amostras liofilizadas e atomizadas

Adjuvante	Amostras Liofilizadas % umidade	Amostras Atomizadas % umidade
Aerosil [®] 8%	6,4%	6,9%
Aerosil [®] 10%	4,69%	5,98%
Maltodextrina 8%	2,14%	5,179%
Maltodextrina 10%	1,867%	4,68%

Os testes de umidade demonstraram que os dois adjuvantes farmacêuticos, utilizados nos dois processos de extração de água, produziram extratos secos com teores de umidade bem reduzidos.

As amostras liofilizadas apresentaram teores de umidade ligeiramente inferiores às amostras atomizadas e as amostras contendo o adjuvante

maltodextrina, resultaram em extratos com higroscopia menor que a dos extratos produzidos com Aerosil®.

É necessário ressaltar que apesar de um maior percentual de umidade nos extratos secos obtidos com o adjuvante Aerosil® apresentaram aparência farmacotécnica ficou mais atrativa do que a amostra obtida com o adjuvante maltodextrina. Esse achado é confirmado pelos estudos realizados por DE SOUZA et al. (2000), onde Extratos secos de *Passiflora edulis* Sims, contendo apenas Aerosil® (dióxido de silício coloidal) como adjuvante de secagem apresentaram melhores características tecnológicas quando comparados a extratos com hidrolisado de gelatina (Gelita-Sol P) ou a mistura dos dois em diferentes proporções (DE SOUZA et al., 2000).

A influência da concentração de Aerosil® (dióxido de silício coloidal), também foi analisada por OLIVEIRA (2010), na secagem de soluções extrativas de *Maytenus ilicifolia Martius ex Reissek*. A adição deste adjuvante a 10% e a 20%, em relação ao teor de sólidos na solução extrativa, causou redução significativa na higroscopicidade dos produtos secos, não ocorrendo formação de aglomerados (OLIVEIRA, 2010).

DE PAULA et al. (1998) e TEIXEIRA (1996) avaliaram a influência da composição qualitativa na secagem de soluções extrativas de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. A substituição do dióxido de silício coloidal por β -ciclodextrina ou por celulose microcristalina teve efeito negativo sobre a estabilidade dos produtos obtidos frente à umidade residual.

5.5.4 – Colorimetria do Extrato Seco de Guaco

Por se tratar de estímulos subjetivos, o homem sentiu necessidade em descrever e quantificar estímulos de cores em forma de registros numéricos, a fim de manter e controlar diferenças toleráveis, principalmente para a indústria, onde deve-se ter repetibilidade das cores em uma linha de produção.

A colorimetria, refere-se à ciência e à tecnologia usada para quantificar e descrever (com a ajuda de modelos matemáticos) as percepções humanas da cor, ou seja, é um ramo das ciências da cor, centrado na especificação quantitativa da cor de um estímulo visual (BERNARDO, 2009).

Através de testes em Colorímetro Color Quest Xe e baseado no espaço psicométrico CieLab (Figura 26), tem-se as cores para cada extrato seco produzido, expresso segundo as seguintes coordenadas:

L* - Luminosidade

a* - contribuição do vermelho

b* - contribuição do amarelo

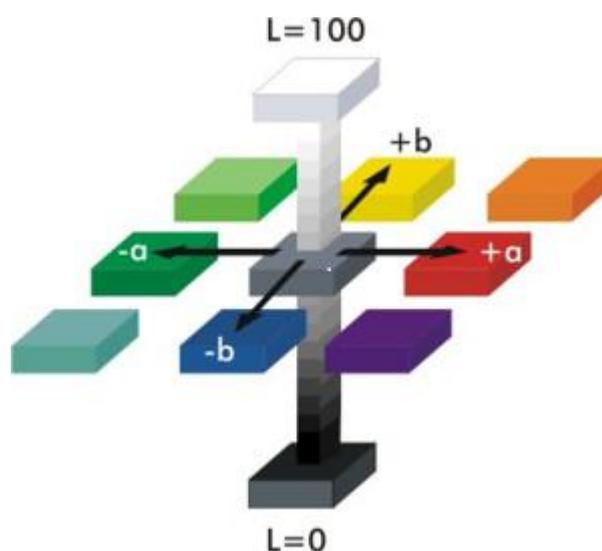


Figura 26 – Esquema de cores CieLab.

Fonte: <http://corisectelmo.blogspot.com/2011/01/aula-21-espaco-de-cor-lab.html>

Padronizando-se as coordenadas de cor para os extratos secos de guaco tem-se:

Amostra de extrato seco liofilizado com 8% de Aerosil®
(L 81,08) (a -2,17) (b 15,22)

Amostra de extrato seco liofilizado com 10% de Aerosil®
(L 83,93) (a -2,87) (b 14,48)

Amostra de extrato seco liofilizado com 8% de maltodextrina
(L 68,08) (a -1,60) (b 24,22)

Amostra de extrato seco liofilizado com 10% de maltodextrina
(L 71,12) (a -1,80) (b 22,48)

Amostra de extrato seco atomizado com 8% de Aerosil®
(L 78,79) (a -3,52) (b 20,97)

Amostra de extrato seco atomizado com 10% de Aerosil®
(L 79,58) (a -3,49) (b 21,13)

Amostra de extrato seco atomizado com 8% de maltodextrina
(L 77,75) (a -2,20) (b 19,32)

Amostra de extrato seco atomizado com 10% de maltodextrina
(L 78,56) (a -2,08) (b 20,13)

5.5.5 – Determinação da curva de calibração a partir do padrão de cumarina

Após a leitura, em espectrofotômetro, de sete concentrações diferentes, a partir do padrão primário de cumarina, obteve-se a seguinte curva de calibração (gráfico 2):

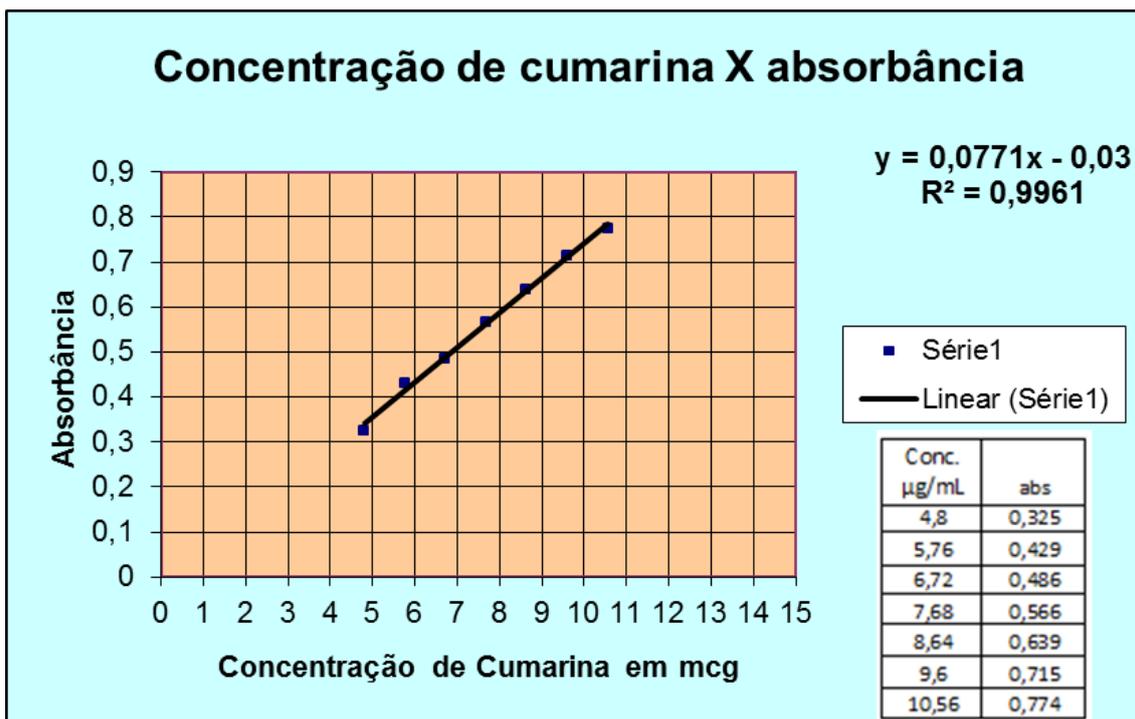


Gráfico 2 - Reta de Calibração Padrão de cumarina – comprimento de onda 275nm.

Através dos cálculos da reta de tendência, tem-se a equação:

$$Y = 0,0771X - 0,03$$

$$R^2 = 0,9961$$

5.5.6 - Doseamento de cumarina

5.5.6.1 - Doseamento de cumarina no extrato fluído de guaco

Através dos dados obtidos em experimento utilizando o espectrofotômetro e a equação geral da reta ($Y = 0,0771X - 0,03$), obteve-se o valor de 12,15mg/mL para a concentração do marcador químico cumarina no Extrato Fluído de Guaco produzido pelo Laboratório de Farmacologia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Juiz de Fora.

Em seu estudos, Amaral (2009), encontrou no xarope teores médios de cumarina que variaram de 1,19 a 1,37 mg/mL em função do tempo e da temperatura de armazenamento. Ou seja, de 11,9 a 13,7mg/mL de cumarina no extrato fluído de guaco, considerando o xarope produzido a 10%. Estes valores estão acima dos valores médios encontrados por Almeida et al. (1998), 0,05 mg/mL, usando técnicas de extração e metodologia de análise (HPLC) diferentes das descritas nesse trabalho.

5.5.6.2 - Doseamento de cumarina no extrato seco de guaco

No doseamento dos Extratos Secos de Guaco, obtidos por liofilização e por spray-dryer, foi utilizado o método espectrofométrico em UV, em comprimento de onda de 275 nm. Segundo a equação geral da reta, obtiveram-se as seguintes concentrações para o marcador químico cumarina, apresentados na tabela 3:

$$\text{Equação geral da reta: } Y = 0,0771X - 0,03$$

Tabela 3 - Concentração de cumarina em mg/g nas diversas amostras de extrato seco de guaco produzidas.

Adjuvante	Amostras Liofilizadas []cumarina	Amostras Atomizadas []cumarina
Aerosil® 8%	47,9166mg/g	35,43mg/g
Aerosil® 10%	50,79mg/g	40,78mg/g
Maltodextrina 8%	48,46mg/g	30,0826mg/g
Maltodextrina 10%	50,41mg/g	44,584mg/g

5.5.7 - Rendimento de cumarina nas amostras de extrato seco de guaco obtidas nos processos de Atomização e Liofilização.

A partir do volume inicial de extrato fluído de guaco, da concentração de cumarina nele presente e da concentração de cumarina presente na massa de extrato seco de guaco obtida em cada processo, tem-se uma relação de proporção que determina o rendimento de cumarina em cada técnica para a extração de água. Segundo os cálculos a seguir, tem-se:

Amostra liofilizada com Aerosil® 8%

$$[] \text{cumarina}(\mathbf{i}) \times \text{peso/volume}(\mathbf{i}) \text{ amostra} = T\text{cumarina}(\mathbf{i})$$

$$12,15\text{mg/mL} \times 50\text{mL} = 607,5\text{mg} \quad \text{Total de cumarina esperado} = 607,5\text{mg}$$

$$[] \text{cumarina}(\mathbf{f}) \times \text{peso/volume}(\mathbf{f}) \text{ amostra} = T\text{cumarina}(\mathbf{f}) \text{ obtido}$$

$$47,9\text{mg/g} \times 9,30\text{g} = 445,47\text{mg}$$

Total de cumarina obtido = 445,47mg

Cálculo do rendimento:

$$\begin{array}{l} 607,5\text{mg} \text{ ----- } 100\% \\ 445,47\text{mg} \text{ ----- } X \end{array} \quad X = \frac{445,47\text{mg} \times 100}{607,5\text{mg}} = 73,32\%$$

Rendimento(recuperação) de cumarina obtido para Amostra liofilizada com Aerosil® 8% = 73,32%

Amostra liofilizada com Aerosil® 10%

$$[] \text{cumarina}(\mathbf{i}) \times \text{peso/volume}(\mathbf{i}) \text{ amostra} = T\text{cumarina}(\mathbf{i})$$

$$12,15\text{mg/mL} \times 50\text{mL} = 607,5\text{mg} \quad \text{Total de cumarina esperado} = 607,5\text{mg}$$

$$[] \text{cumarina}(\mathbf{f}) \times \text{peso/volume}(\mathbf{f}) \text{ amostra} = T\text{cumarina}(\mathbf{f}) \text{ obtido}$$

$$50,79 \text{ mg/g} \times 10,113\text{g} = 513,63927\text{mg}$$

Total de cumarina obtido = 513,63927mg

Cálculo do rendimento:

$$\begin{array}{l} 607,5\text{mg} \text{ ----- } 100\% \\ 513,63927\text{mg} \text{ ----- } X \end{array} \quad X = \frac{513,63927\text{mg} \times 100}{607,5\text{mg}} = 84,5496\%$$

Rendimento(recuperação) obtido para Amostra liofilizada com Aerosil[®] 10% = 84,5496%

Amostra liofilizada com maltodextrina 8%

$$[] \text{cumarina}(\mathbf{i}) \times \text{peso/volume}(\mathbf{i}) \text{ amostra} = T\text{cumarina}(\mathbf{i})$$

$$12,15\text{mg/mL} \times 50\text{mL} = 607,5\text{mg} \quad \text{Total de cumarina esperado} = 607,5\text{mg}$$

$$[] \text{cumarina}(\mathbf{f}) \times \text{peso/volume}(\mathbf{f}) \text{ amostra} = T\text{cumarina}(\mathbf{f}) \text{ obtido}$$

$$48,46\text{mg/g} \times 3,22\text{g} = 156,0412\text{mg}$$

Total de cumarina obtido = 156,0412mg

Cálculo do rendimento:

$$\begin{array}{l} 607,5\text{mg} \text{ ----- } 100\% \\ 156,0412\text{mg} \text{ ----- } X \end{array} \quad X = \frac{156,0412\text{mg} \times 100}{607,5\text{mg}} = 25,6857\%$$

Rendimento(recuperação) obtido para Amostra liofilizada com maltodextrina 8% = 25,6857%

Amostra liofilizada com maltodextrina 10%

$$[] (\mathbf{i}) \text{ cumarina} \times \text{peso/volume}(\mathbf{i}) \text{ amostra} = T\text{cumarina}(\mathbf{i})$$

$$12,15\text{mg/mL} \times 50\text{mL} = 607,5\text{mg} \quad \text{Total de cumarina esperado} = 607,5\text{mg}$$

[]cumarina(**f**) X peso/volume(**f**) amostra = Tcumarina(**f**) obtido

$$50,41\text{mg/g} \times 4,98\text{g} = 251,0418\text{mg}$$

Total de cumarina obtido = 251,0418mg

Cálculo do rendimento:

$$\begin{array}{l} 607,5\text{mg} \text{ ----- } 100\% \\ 251,0418\text{mg} \text{ ----- } X \end{array} \quad X = \frac{251,0418\text{mg} \times 100}{607,5\text{mg}} = 41,3237\%$$

Rendimento(recuperação) obtido para Amostra liofilizada com maltodextrina 10% = 41,3237%

Amostra atomizada com Aerosil® 8%

[]cumarina(**i**) X peso/volume(**i**) amostra = Tcumarina(**i**)

$$12,15\text{mg/mL} \times 300\text{mL} = 3645\text{mg} \quad \text{Total de cumarina esperado} = 3645\text{mg}$$

[]cumarina(**f**) X peso/volume(**f**) amostra = Tcumarina(**f**) obtido

$$35,4\text{mg/g} \times 36\text{g} = 1274,4\text{mg}$$

Total de cumarina obtido = 1274,4mg

Cálculo do rendimento:

$$\begin{array}{l} 3645\text{mg} \text{ ----- } 100\% \\ 1274,4\text{mg} \text{ ----- } X \end{array} \quad X = \frac{1274,4\text{mg} \times 100}{3645\text{mg}} = 34,9629\%$$

Rendimento(recuperação) obtido para Amostra atomizada com Aerosil® 8% = 34,9629%

Amostra atomizada com Aerosil® 10%

[]cumarina(**i**) X peso/volume(**i**) amostra = Tcumarina(**i**)

$$12,15\text{mg/mL} \times 300\text{mL} = 3645\text{mg} \quad \text{Total de cumarina esperado} = 3645\text{mg}$$

$$[] \text{cumarina}(\mathbf{f}) \times \text{peso/volume}(\mathbf{f}) \text{ amostra} = T\text{cumarina}(\mathbf{f}) \text{ obtido}$$

$$40,78\text{mg/g} \times 49,80\text{g} = 2030,844\text{mg}$$

Total de cumarina obtido = 2030,844mg

Cálculo do rendimento:

$$\begin{array}{l} 3645\text{mg} \text{ ----- } 100\% \\ 2030,844\text{mg} \text{ ----- } X \end{array} \quad X = \frac{2030,844\text{mg} \times 100}{3645\text{mg}} = 55,7158\%$$

Rendimento(recuperação) obtido para Amostra atomizada com Aerosil[®] 10% = 55,7158%

Amostra atomizada com maltodextrina 8%

$$[] \text{cumarina}(\mathbf{i}) \times \text{peso/volume}(\mathbf{i}) \text{ amostra} = T\text{cumarina}(\mathbf{i})$$

$$12,15\text{mg/mL} \times 300\text{mL} = 3645\text{mg} \quad \text{Total de cumarina esperado} = 3645\text{mg}$$

$$[] \text{cumarina}(\mathbf{f}) \times \text{peso/volume}(\mathbf{f}) \text{ amostra} = T\text{cumarina}(\mathbf{f}) \text{ obtido}$$

$$38,0826\text{mg/g} \times 20,354\text{g} = 775,13\text{mg}$$

Total de cumarina obtido = 775,13mg

Cálculo do rendimento:

$$\begin{array}{l} 3645\text{mg} \text{ ----- } 100\% \\ 775,13\text{mg} \text{ ----- } X \end{array} \quad X = \frac{775,13 \text{ mg} \times 100}{3645\text{mg}} = 21,2656\%$$

Rendimento(recuperação) obtido para Amostra atomizada com maltodextrina 8% = 21,2656%

Amostra atomizada com maltodextrina 10%

$$[] \text{cumarina}(\mathbf{i}) \times \text{peso/volume}(\mathbf{i}) \text{ amostra} = T\text{cumarina}(\mathbf{i})$$

$$12,15\text{mg/mL} \times 300\text{mL} = 3645\text{mg} \quad \text{Total de cumarina esperado} = 3645\text{mg}$$

[]cumarina(**f**) X peso/volume(**f**) amostra = Tcumarina(**f**) obtido

44,58mg/g X 21,472g = 957,221mg

Total de cumarina obtido = 957,221mg

Cálculo do rendimento:

3645mg ----- 100% X = $\frac{957,221\text{mg} \times 100}{3645\text{mg}}$ = 26,2612%
957,221mg ----- X

Rendimento(recuperação) obtido para Amostra atomizada com maltodextrina 10% = 26,2612%

Através da tabela 4, tem-se o resumo dos rendimentos de cumarina presentes nos extratos secos obtidos por atomização e por liofilização. Percebe-se um maior rendimento do marcador químico em amostras liofilizadas com o adjuvante Aerosil®.

Segundo dados expostos nesse trabalho, na descrição do composto cumarina, este apresenta ponto de fusão entre 69 e 73°C. No entanto, observando as especificações utilizadas durante o processo de spray-dryer, as temperaturas de trabalho ficaram entre 80 e 170°C durante a técnica, resultando ainda, um teor desse princípio ativo na faixa de 37,719 mg de cumarina por grama de extrato.

Em relação ao emprego de adjuvantes, MÜLLER (2011), em seus estudos para a Obtenção de Microencapsulação do Óleo Essencial de Laranja por spray-dryer, observou que esse método não influenciou na estabilidade térmica dos polímeros puros: amido modificado e maltodextrina (MÜLLER, 2011).

Então, pode-se levantar a hipótese de que o menor rendimento encontrado na técnica por spray-dryer, deve-se ao rápido contato da cumarina com o calor do jato de ar aquecido na atomização. Já a técnica de liofilização não expõe o material em teste à altas temperaturas.

Em relação aos adjuvantes utilizados nessa pesquisa, a maltodextrina apresentou um fator de proteção frente ao calor, inferior ao Aerosil®, quando se compara os teores de cumarina obtidos no processo de Spray-dryer.

Tabela 4 - Resumo dos Rendimentos de cumarina obtidos nas amostras de extrato seco de guaco produzidas pelos processos de liofilização e atomização, conforme cálculos descritos.

Adjuvante	Amostras Liofilizadas Rendimento	Amostras Atomizadas Rendimento
Aerosil [®] 8%	73,32%	34,9629%
Aerosil [®] 10%	84,5496%	55,7158%
Maltodextrina 8%	25,6857%	21,2656%
Maltodextrina 10%	41,3237%	26,2612%

5- Conclusão

Esse estudo permitiu verificar que a produção do Extrato seco da planta *Mikania glomerata Sprengel* (guaco), a partir do extrato fluído, pode ser obtida por dois processos de secagem: liofilização e atomização.

O melhor aproveitamento dessas técnicas e obtenção de extrato seco com características tecnológicas adequadas, requer a adição de adjuvantes farmacêuticos durante o processo de secagem. Foram utilizados os adjuvantes Aerosil® e maltodextrina.

As técnicas de extração de água, utilizando o adjuvante maltodextrina, produziram extratos secos com menor índice de umidade, tanto no processo de Liofilização quanto no de Atomização. Já o adjuvante Aerosil® produziu, também em ambas as técnicas, um maior índice de rendimento de cumarina quando comparado ao adjuvante maltodextrina.

Quando avalia-se o rendimento de cumarina frente as técnicas para a extração de água, observa-se que através da Liofilização, obtém-se uma recuperação do marcador químico, superior quando comparada aos extratos secos produzidos através do Spray-dryer.

No entanto, a técnica de Liofilização exige o procedimento prévio de retirada da porção alcoólica do extrato fluído para que a sua desidratação ocorra e cerca de 24 horas para a execução do processo. Em contrapartida, a técnica por spray-dryer não exige os procedimentos prévios requeridos na liofilização e pode ser executada em tempo muito reduzido, produzindo, com o adjuvante Aerosil®, um material de fácil manuseio, visualmente adequado à farmacotécnica.

É necessária a avaliação criteriosa das técnicas e dos processos de extração da água, juntamente com o emprego dos adjuvantes, determinando os parâmetros otimizados específicos para cada formulação, pois a técnica utilizada, a porcentagem e o tipo de adjuvante empregado exercem grande influência sobre o produto final.

Com esse estudo pode-se estabelecer meios, através da produção do extrato seco de guaco, para atender ao Elenco de Referência de Medicamentos e Insumos Complementares para a Assistência Farmacêutica na Atenção Básica de Saúde (Portaria 2.982/GM/MS, 2009) que inclui a planta *Mikania*

glomerata Sprengel (guaco), na forma de cápsulas, nos medicamentos necessários à complementação da saúde popular.

Referências

- ABOY, A.L. **Desenvolvimento tecnológico de soluções extrativas de *Mikania glomerata Sprengel* (guaco) (Asteraceae)**. Dissertação de mestrado, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 1999. 120p.
- AGRA, M. F.; SILVA, K.N.; BASÍLIO, I.J.L.D.; FREITAS, P.F.; BARBOSA-FILHO, J.M. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. João Pessoa, v.18, n.3, p.472-508, jul/set. 2008.
- ALMEIDA, J. M. L; SANTANA, R; ROCHA, L. M; SANTOS, E. V. M; SHARAPIN, N. Processo de fabricação e determinação do prazo de validade do Xarope de Guaco. In: **Anais do XV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil**, UNIFESP, Águas de Lindóia, São Paulo, 08.019, 197, 1998.
- ALVARENGA, F. C. R.; GARCIA, E. F.; BASTOS, E. M. A. F.; GRANDI, T. S. M.; DUARTE, M. G. R. Avaliação da qualidade de amostras comerciais de folhas e tinturas de guaco. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v. 2A, n.19, p. 442-448, abr./jun. 2009.
- AMARAI, R. R.; ARCENIO-NETO, F.; CARVALHO, E. S.; TEIXEIRA, L. A.; ARAÚJO, G.L.; SHARAPIN, N.; TESTA, B.; GNERRE, C.; ROCHA, L. Avaliação da atividade IMAO e antibacteriana de extratos de *Mikania glomerata Sprengel*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Maringá, v.13, supl. 1, p.24-27, 2003.
- AMARAL, M. P. H.; VIEIRA, F. P.; LEITE, M. N.; AMARAL, L. H.; PINHEIRO, L. C.; FONSECA, B. G.; PEREIRA, M. C. S; VAREJÃO, E. V. Coumarin content of guaco syrup stored at different temperatures. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v. 2b, n. 19, p. 607-611, abr./jun. 2009.
- BARATTO, L. B.; LANG, K. L.; VANZ, D. C.; REGINATTO, F. H., OLIVEIRA, J. B.; FALKENBERG, M. Investigação das atividades alelopática e antimicrobiana de *Mikania laevigata* (Asteraceae) obtida de cultivos hidropônico e tradicional. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v.4, n.18, p.577-582, out./dez. 2008.
- BARUFFALDI, R.; OLIVEIRA, M. N. **Fundamentos de tecnologia de alimentos**. São Paulo: Atheneu, 1998. 317p.
- BARNI, S. T.; FILHO, V. C.; COUTO, A. G. Caracterização química e tecnológica das folhas, caules e planta inteira da *Ipomoea pes-caprae* (L.) R. Br., Convolvulaceae, como matéria-prima farmacêutica. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v.19, n.4, out./dez. 2009.
- BERNARDO, M. A. V. A. **Caracterização, modelação e implementação de transformações cromáticas em imagens digitais para observadores com cromatopsia visual**. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-graduação

em Engenharia Informática, Faculdade de Engenharia, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal, 2009. 110p.

BETONI, R.; MUSSURY, R. M.; DUTRA, J. B.; SCALON, S. P. Q.; GOMES, A. A. G.; OLIVEIRA, A. P. Anatomia foliar de *Mikaniaglomerata Sprengel*. (Asteraceae). In: Congresso Brasileiro de Olericultura, Horticultura Brasileira, Goiânia, v 46, 2006. **Resumos...**

BITENCOURT, José Jardes da Gama; SAWAYA, Alexandra Christine H. Frankland; RIBEIRO, Cristina Marcucci. Avaliação da Atividade Antimicrobiana de Extratos de Guaco (*Mikania glomerata Sprengel*). In: Jornada de Iniciação Científica e Tecnológica UNIBAN, 1, São Paulo, 2008. **Proceedings...**

BOLINA, R. C. B.; GARCIA, E. F.; DUARTE, M. G. R. Estudo comparativo da composição química das espécies vegetais *Mikaniaglomerata Sprengel* e *Mikania laevigata Schultz Bip. ex. Baker*. Divisão de Ciências Farmacêuticas, Fundação Ezequiel Dia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v. 1B, n.19, p. 294-298, jan./mar. 2009.

BRANDÃO, M. G. L.; COSENZA, G. P.; MOREIRA, R. A.; MONTE-MOR, R. L. M. Medicinal plants and other botanical products from the Brazilian Official Pharmacopoeia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v. 16, n.3, p.408-420, jul/set. 2006.

BRANDÃO, M. G. L.; ZANETTI, N. N. S.; OLIVEIRA, G. R. R., GOULART, L. O.; MONTE-MOR, R. L. M.. Other medicinal plants and botanical products from the first edition of the Brazilian Official Pharmacopoeia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v.18, n.1, p.127-134, jan/mar. 2008.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC no 14 de 31 de Março de 2010** – Registro de Medicamentos Fitoterápicos. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Disponível em: www.anvisa.gov.br. Ou D.O. Nº 63, 5 de abril de 2010.

BRASIL, Diário Oficial da União. 30 de Novembro de 2009. nº 228, Seção 1, p. 771 a 773.

BRASIL, Diário Oficial da União. 5 de Abril de 2010. Nº 63, Seção 1, p.85.

BROADHEAD, J.; EDMOND ROUAN, S. K.; RHODES, C. T. The spray drying of pharmaceuticals. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.18, n.11-12, p.1169-1206, 1992.

BUENO, P. C. P.; BASTOS, J. K. A validated capillary gas chromatography method for guaco (*Mikania glomerata Sprengel*) quality control and rastreability:from plant biomass to phytomedicines. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v.19, n.1b, p.218-223, jan./ mar. 2009.

CABRAL, L. M, SANTOS, T. C, ALHAIQUE, F. Development of a profitable procedure for the extraction of 2-H-1benzopyran-2-one (coumarin) from *Mikania glomerata*. **Drug Development Industrial Pharmacy**, v.1, n. 27, p.103-106, jan. 2001.

CAMPOS, A. M. **Desenvolvimento de extratos secos nebulizados de *Ilex paraguariensis* St. Hill. Aquifoliaceae (erva-mate)**. Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul 1996. 149p.

CARVALHO, E. L. S. **Desenvolvimento de produtos secos nebulizados de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reissek – Celastraceae (espinheira-santa)**. Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. 1997, 133p.

CASTRO, E. M.; PINTO, J. E. B. P.; MELO, H. C.; SOARES, A. M.; ALVARENGA, A. A.; LIMA, E. C. J. Anatomical and physiological aspects of guaco plants submitted to different photoperiods. **Horticultura Brasileira**, Brasília, v.23, n.3, p.846-850, jul/set. 2005.

CHAVES, J. S; COSTA, F. B; FREITAS, L. A. P. Development of enteric coated tablets from spray dried extract of feverfew (*Tanacetum parthenium* L.). **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 3, jul/set. 2009.

COSTA, W. S.; FILHO, J. S.; MATA, M. E. R. M. C.; QUEIROZ, A. J. M. Influência da concentração de sólidos solúveis totais No sinal fotoacústico de polpa de manga. **Revista Brasileira de Produtos Agroindustriais**, Campina Grande, v.6, n.2, p.141-147, 2004.

COUTINHO, A. P. C., CABELLO, C. Características Estruturais e Físico-Químicas de Maltodextrinas de Mandioca e Batata-Doce. **Revista Energia na Agricultura**, Botucatu, v. 23, n.3, p.16-32, 2008.

CRONQUIST, A. **An integrated system of classification of flowering plants**. 2.ed. New York: Columbia University Press, 1988. 657p.

DE PAULA, I. C.; ORTEGA, G. G.; BASSANI, V. L.; PETROVICK, P.R. Development of ointment formulations prepared with *Achyrocline satureioides* spray-dried extracts. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.24, p. 235-241, 1998.

DE SOUZA, K. C. B. Desenvolvimento de Metodologias Analíticas e Tecnológicas na Obtenção de Extratos Secos Nebulizados de *Passiflora edulis* Variedade Flavicarpa. **Caderno de Farmácia**, Porto Alegre, v. 14, n. 1/2, p. 42 – 43, 1998.

DE SOUZA, K. C. B , PETROVICK, P. R, BASSANIE, V. L, ORTEGA, G. G . Adjuvantes da Influência Aerosil® 200 e GELITA-Sol-P sobre as características tecnológicas de Spray-Dried Pós de *Passiflora edulis* var. *flavicarpa*. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.26, n.3, p. 331-336, 2000.

DUARTE, M. C. T; FIGUEIRA, G. M.; MAGALHAES, P. M.; DELARMELINA, C. Atividade antimicrobiana de extratos hidroalcoólicos de espécies da coleção de Plantas Mediciniais CPQBA/UNICAMP. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 14, n.1, p. 6-8, 2004.

FALCÃO, H. S.; LIMA, I. O.; SANTOS, V. L.; DANTAS, H. F.; DINIZ, M. F. F. M.; BARBOSA-FILHO, J. M.; BATISTA, L. M. Review of the plants with anti-inflammatory activity studied in Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v.15, n.4, p.381-391, out/dez. 2005.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. São Paulo: Atheneu, 4. ed., 1988.

FELLOWS, P. **Tecnologia del Procesado de los Alimentos: principios e prácticas**. Zaragoza: Acribia, 1994. 549p.

FIERRO, I. M; SILVA, A. C. B; LOPES, C. S; MOURA, R. S.; BARJA-FIDALGO, C. Studies on the anti-allergic activity of *Mikania glomerata*. **Journal of Ethnopharmacology**, v.66, n.1, p.19-24, jul. 1999.

FRANKS, F. Freeze-drying of bioproducts: putting principles into practice. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Review article, v.45, n.3, p.221–229, mai. 1998.

GRAÇA, C. **Determinação da toxicidade pré-clínica do xarope de guaco (*Mikania laevigata* Schultz Bip. ex. Baker) em roedores**. Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde - Universidade Federal do Paraná, Curitiba. 2004. 155p.

ISAAC, V. L. B.; CEFALI, L. C.; CHIARI, B. G.; OLIVEIRA, C. C. L. G.; SALGADO, H. R. N.; CORRÊA, M. A. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 29, n.1, p. 81-96, 2008.

How stuffs works. Disponível em:

<<http://science.howstuffworks.com/innovation/edible-innovations/freeze-drying2.htm>>. Acesso em: 03 abr. 2011

JOLY, A. B. **Botânica: introdução à taxonomia vegetal**. 8. ed. São Paulo: Companhia Editora Nacional, 1998. 777p.

KEARSLEY, M. W.; DZIEDZIC, S. Z. **Handbook of starch hydrolysis products and their derivatives**. Blackie Academic & Professional. Ed. Glasgow, 1995. 275p.

KENNEDY, J. F.; KNILL, C. J.; TAYLOR, D. W. Maltodextrins. In: KEARSLEY, M.W.; DZIEDZIC, S.Z. **Handbook of starch hydrolysis products and their derivatives**. London: Blackie Academic & Professional, 1995. p.65-82.

LADEIRA, R. S. **Preparação do Extrato Seco de *Cordia verbenácea***. Dissertação apresentada para obtenção do título de especialista em Fitoterapia pelo Instituto Brasileiro de Estudos Homeopáticos, Faculdade de Ciências da Saúde de São Paulo, São Paulo, 2002. 30p.

LEAL, L. K. A. M.; MATOS, F. J. A.; VIANA, G. S. B. Atividade broncodilatadora do extrato hidroalcoólico e da cumarina de *Torresea cearensis*. In: Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, 14, 1996. **Resumos...**

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios da Bioquímica**. 3.ed. São Paulo: Sarvier, 1995. 978p.

LEITE, M. G. R.; SILVA, M. A. M.; LINO, C. S.; VIANA, G. S. B.; MATOS, F. J. A. Atividade broncodilatadora em *Mikania glomerata*, *Justicia pectoralis* e *Torresea cearensis*. In: Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, 12, 1992. **Resumos...**

LUCAS, V. Estudo farmacognóstico do guaco: *Mikania glomerata Sprengel*-Composta. **Revista da Flora Medicinal**, Rio de Janeiro, v.9, n.3, p.101-132, 1942.

MEDEIROS, J.; KANIS, L. A. Avaliação do efeito de polietilenoglicóis no perfil de extratos de *Mikania glomerata Sprengel.*, Asteraceae, e *Passiflora edulis Sims*, Passifloraceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v.5, n.20, p. 796-802, out./nov. 2010.

MERCK index. 14 ed. Whitehouse Station, Merck Research Laboratories, Division of Merck & Co, 1741p., 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM Nº 2.982 de 26 de novembro de 2009**. Aprova as normas de execução e de financiamento da Assistência Farmacêutica na Atenção Básica. Brasília-DF. Disponível em: www.anvisa.gov.br/ou/nº228, de 30-11-2009, Seção 1, p. 771 a 773, 2009.

MÜLLER, P. S. **Microencapsulação Do Óleo Essencial De Laranja**. Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Tecnologia de Alimentos do Programa de Pós-graduação em Tecnologia de Alimentos do Setor de Tecnologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba. 2011. 99p.

NAIL, S. L, JIANG, S.; CHONGPRASERT, S.; KNOPP, S. A. Fundamentals of freeze-drying. **Pharmaceutical Biotechnology**, Indiana, USA. n.14, p. 281-360, 2002.

NEVES, J. L.; SÁ, M. F. A. Contribuição ao estudo de plantas medicinais *Mikania glomerata Sprengel*. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.72, n.2, p.42-47, 1991.

NOFAL, Z. M.; EL-ZAHAR, M. I.; ABD EL-KARIM, S. S. Novel Coumarin Derivatives with Expected Biological Activity. **Molecules**, v.5, p.99-113, 2000.

OLIVEIRA, F., ALVARENGA, M. A.; AKISUE, G.; AKISUE, M. K. Isolamento e identificação de componentes químicos de *Mikania glomerata Sprengel* de *Mikania laevigata Schultz Bip. ex Baker*. **Revista de Farmácia e Bioquímica**, USP, v.2, p.169-183, 1984.

OLIVEIRA, F.; RODRIGUES, R. F. O; KATO, E. T. M. Estudo farmacognóstico da almécega-da-praia. **Lecta-USF**, Bragança Paulista, v.17, n.2, p.43-68, 1999.

OLIVEIRA, F.; SAITO, M. L.; GARCIA, L. O. Morfologia externa das partes aéreas e anatomia foliar das espécies brasileiras de *Mikania Willdenow* secção *Globosea* Robinson - visão farmacognóstica. **Lecta – USF**, v.12, n.1, p.23-65, 1994.

OLIVEIRA, O. W., PETROVICK, P. R. Secagem por aspersão (spray drying) de extratos vegetais: bases e aplicações. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v.4, n.20, p. 641-650, ago./set. 2010.

OSÓRIO, A. C.; MARTINS, J. L. S. Determinação de cumarina em extrato fluido e tintura de guaco por espectrofotometria derivada de primeira ordem. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 40, n. 4, p.481-486, out./dez. 2004.

PASTORE, F.; ARAÚJO, V. F.; ECHEVERRIA, R. M. **Projeto ITTO – Organização Internacional de Madeiras Tropicais – PD 31/99 Rev.3. Produção não madeireira e desenvolvimento sustentável na Amazônia: Sistemas de Extração de Sementes de Cumaru**. UNB. Brasília, 2004. 12p. Disponível em: <http://www.docstoc.com/docs/82556565/extracao>
Acesso em: 08/2011.

PESSINI, G. L.; HOLETZ, F. B.; SANCHES, N. R.; CORTEZ, D. A. G.; DIAS-FILHO, B. P.; NAKAMURA, C. V. Avaliação da atividade antibacteriana e antifúngica de extratos de plantas utilizados na medicina popular. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Maringá, v.13, Supl.1, p.21-24, 2003.

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

RESNICK, R.; WALKER, J.; HALLIDAY, D. **Fundamentos de Física: Gravitação, Ondas, Termodinâmica**. Rio de Janeiro: LTC, 8ed., v.2, 2009. 314p.

ROCHA, F. I. G. **Avaliação da cor e da atividade antioxidante da polpa e extrato de Mirtilo (*Vaccinium myrtillus*) em pó**. Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciência e Tecnologia de Alimentos - Universidade Federal do Viçosa, Viçosa. 2009. 105p.

ROCHA, L.; LUCIO, E. N. A.; FRANÇA, H. S.; SHARAPIN, N. (in memoriam). *Mikania glomerata Sprengel*: Desenvolvimento de um produto Fitoterápico. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v.(Supl.), n.18, p 744-747, dez. 2008.

RUPPELT, B. M.; PEREIRA, E. F.; GONÇALVES, L. C.; PEREIRA, N. A. Pharmacological screening of plants recommended by folk medicine as anti-snake venom: I. Analgesic and anti-inflammatory activity. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 86, supl.2, p.203-205, 1991.

SÁ, R. C. S; LEITE; M. N.; REPOREDO, M. M; ALMEIDA, R. N. Evaluation of long-term exposure to *Mikania glomerata* (Sprengel) extract on male Wistar rats' reproductive organs, sperm production and testosterone level. **Contraception: a International Reproductive Health Journal**, v.67, n. 4, p. 327-331, abr. 2003.

SALGADO, H. R. N.; RONCARI, A. F. F; MOREIRA, R. R. D. Antidiarrhoeal effects of *Mikania glomerata Sprengel*. (Asteraceae) leaf extract in mice. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v. 15, n.3, p. 205-208, jul./set. 2005.

SALUJA, V.; AMORIJ, J. P.; KAPTEYN, J. C.; BOER, A. H. de; FRIJLINK, H. W.; HINRICHS, W. L. J. A comparison between spray drying and spray freeze drying to produce an influenza subunit vaccine powder for inhalation. **Science Direct**, v.144, n. 2, p. 127-133, jun. 2010.

SANTOS, C. R.; ARCENIO, F.; CARVALHO, E. S.; LÚCIO, E. M. R. A.; ARAÚJO, G. L.; TEIXEIRA, L. A.; SHARAPIN, N.; ROCHA, L. Otimização do processo de extração de própolis através da verificação da atividade antimicrobiana. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Maringá, v.13, Supl. 1, p.71-74, 2003.

SANTOS, S. C. **Caracterização Cromatográfica de Extratos Medicinais de Guaco: *Mikania laevigata Sshultz bip. Ex Baker* e *M. glomerata Sprengel* e ação de *M. laevigata* na Inflamação alérgica pulmonar**. Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí. 2005.

SANTOS, T. C, CABRAL, L. M, TOMASSINI, T. C. B. Contribuição para o estudo de *Mikania glomerata Sprengel*. In: Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, 14, 1996. **Resumo...**

SHAW, F. V. Spray drying as an alternative granulation technique. In: Parikh, D.M. **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. Nova York: Marcel Dekker, p. 75-96, 1997.

SILVA, C. R.; GOMES, V. S.; KULKAMP, I. C.; KANIS, L. A. Método espectroscópico para determinação de cumarina em xarope de *Mikania glomerata Sprengel*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v.18, n.4, p. 594-599, out./dez. 2008.

SILVA, F. A. **Avaliação tecnológica e atividade antioxidante de produtos secos porspray-drying de *Ilex paraguariensis* A. St. Hill. - Aquifoliaceae (erva-mate)**. Tese de doutorado, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2007. 243p.

SILVA, M. I.; GONDIM, A. P.; NUNES, I. F.; SOUSA, F. C. Utilização de fitoterápicos nas unidades básicas de atenção à saúde da família no município de Maracanaú (CE). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v.16, n.4., p.455-462, out/dez. 2006.

SILVA, R. A. D. **Farmacopéia Brasileira**. 1ª ed. Estados Unidos do Brasil: Companhia Editora Nacional, 1929.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Editora da UFSC, 6 ed., 1999. 821p.

SOARES, A. K. A.; CARMO, G. C.; QUENTAL, D. P.; NASCIMENTO, D. F.; BEZERRA, F. A. F.; MORAES, M. O.; MORAES, M. E. A. Avaliação da segurança clínica de um fitoterápico contendo *Mikania glomerata*, *Grindelia robusta*, *Copaifera officinalis*, *Myroxylon toluifera*, *Nasturtium officinale*, própolis e mel em voluntários saudáveis. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. João Pessoa, v. 16, n. 4, p. 447-454, dez. 2006.

SOUZA, C. R. F. **Estudo comparativo da produção de extrato seco de *Bauhinia forficata* Link pelos processos spray dryer e leito de jorro**. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 2003. 181p.

TALEB-CONTINI, S. H.; SANTOS, P. A.; VENEZIANI, R. C. S.; PEREIRA, A. M. S.; FRANÇA, S. C.; LOPES, N. P.; OLIVEIRA, D. C. R. Differences in secondary metabolites from leaf extracts of *Mikania glomerata Sprengel* obtained by micropropagation and cuttings. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v.16, Supl.0, p.596-598, dez. 2006.

TEIXEIRA, H. F. **Avaliação da influência de adjuvantes farmacêuticos sobre características físicas, químicas, tecnológicas e farmacológicas de extratos secos nebulizados de *Achyrocline satureioides* (LAM) DC. *Compositae* – Marcela.** Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. 1996, 146p.

TESKE, M.; TRENTINI, A. M. **Herbarium: Compêndio de fitoterapia.** 3 ed. Curitiba: Herbarium, 1997. 317p.

TSINONTIDES S. C., RAJNIK, P., PHAM, D., HUNKE, W. A., PLACEK, J., REYNOLDS S. D. Freeze drying—principles and practice for successful scale-up to manufacturing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 280, n.1-2, p. 1-16, ago. 2004.

United States Pharmacopeia. 32 ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, p. 2928, 2004. 3013p.

VAZ, A. P. A.; SCARANARI, C.; BATISTA, L. A. R.; FIGUEIRA, G. M.; SARTORATTO, A.; MAGALHÃES, P. M. Biomass and chemical composition of improved genotypes of medicinal plant species cultivated in four cities of São Paulo State, Brasil. **Revista Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Brasília, v.41, n.5, p.869-872, mai. 2006.

VELARDI, S. A.; BARRESI, A. A. Development of simplified models for the freeze-drying process and investigation of the optimal operating conditions. chemical engineer ingre search and design. **Drying Technology**, v. 26, n. 6, p. 685-694, jun. 2008.

VENEZIANE, R. C. S. **Estudo Fitoquímico de *Mikania glomerata* Sprengel.** Dissertação de Mestrado apresentada ao Departamento de Química, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 1997.

VENEZIANI, R. C. S; OLIVEIRA, D. C. R. Constituents of *Mikania glomerata* Sprengel. **Biochemical Systematics and Ecology**, v.27, n.1, p.99-102, jan. 1999.

VICENTINO, A. R. R.; MENEZES, F. S. Atividade antioxidante de tinturas vegetais, vendidas em farmácias com manipulação e indicadas para diversos tipos de doenças pela metodologia do DPPH. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v.17, n.3, p.384-387, jul./set. 2007.

VILEGAS, J. H. Y.; MARCHI, E.; LANÇAS, F. M. Extration of low-polarity compounds (with amphasis on coumarin and Kaurenoic acid) from *Mikania glomerata* ('guaco') leaves. **Phytochem. Anal.**, Chischester, v.8, p.266-270, 1997.

WANG, L.H.; LIU, H.H. Electrochemical Reduction of Coumarins at a Film-Modified Electrode and Determination of Their Levels in Essential Oils and Traditional Chinese Herbal Medicines. **Molecules**, v.14, p.3538-3550, 2009.

WANG, Y. S.; HE, H. P.; YANG, J. H.; DI, Y. T.; HAO, X. J. New Monoterpenoid Coumarins from *Clausena anisum-olens*. **Molecules**, v.13, p.931-937, 2008.

WANG, Y. J.; WANG, L. Structures and properties of commercial Maltodextrins from corn, potato, and rice starches. **Starch/Starke**, v.52, p.296-304, 2000.

WIDELSKI, J.; POPOVA, M.; GRAIKOU, K.; GLOWNIAK, K.; CHINO, I. Coumarins from *Angelica Lucida* L. - Antibacterial Activities. **Molecules**, v.14, p.2729-2734, 2009.