

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

JANAINA CARLA BARBOSA MACHADO

**ESTUDO DE FORMULAÇÃO E VIABILIDADE DE COMPRIMIDOS CONTENDO
ELEVADO TEOR DE EXTRATO SECO POR ASPERSÃO DAS FOLHAS DE
SPONDIAS MOMBIN E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA**

Recife

2020

JANAINA CARLA BARBOSA MACHADO

**ESTUDO DE FORMULAÇÃO E VIABILIDADE DE COMPRIMIDOS CONTENDO
ELEVADO TEOR DE EXTRATO SECO POR ASPERSÃO DAS FOLHAS DE
SPONDIAS MOMBIN E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Fármacos e medicamentos.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Alberto Lira Soares

Co-orientadora: Dra. Magda Rhayanny Assunção Ferreira

Recife
2020

Catálogo na fonte
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4-1790

- M149e Machado, Janaina Carla Barbosa
Estudo de formulação e viabilidade de comprimidos contendo elevado teor de extrato seco por aspersão das folhas de *spondias mombin* e avaliação da atividade antifúngica/ Janaina Carla Barbosa Machado. – 2020.
127 f.: il.; tab.
- Orientador: Luiz Alberto Lira Soares.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2020.
Inclui referências e anexo.
1. Spondias mombin. 2. Preparações Farmacêuticas. 3. Pós. 4. Heckel. 5. Medicamento. I. Soares, Luiz Alberto Lira (Orientador). II. Título.
- 615.1 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2020-082)

Dedico este trabalho a todos aqueles que, assim como eu, lutaram para alcançar seus sonhos, porém não conseguiram por algum motivo.

JANAINA CARLA BARBOSA MACHADO

**ESTUDO DE FORMULAÇÃO E VIABILIDADE DE COMPRIMIDOS CONTENDO
ELEVADO TEOR DE EXTRATO SECO POR ASPERSÃO DAS FOLHAS DE
SPONDIAS MOMBIN E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em: 18/02/2020.

BANCA EXAMINADORA

Profº. Dr. Luiz Alberto Lira Soares (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Profª. Drª. Francilene Amaral da Silva (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Sergipe

Profª. Drª. Terezinha Inez Estivalet Svidzinski (Examinadora Externa)
Universidade Estadual de Maringá

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente a Deus, por ter me levado a conhecer pessoas que contribuíram para minha formação profissional e pessoal, por ter me dado confiança, persistência e me incentivado através da fé para prosseguir frente aos desafios.

Agradeço também ao meu orientador Prof. Dr. Luiz Soares, e minha co-orientadora Dra. Magda Ferreira, por ter me acolhido desde o segundo período da graduação no laboratório, pela confiança, pelas oportunidades, principalmente para executar grande parte do meu trabalho em outro país, agradeço também pelos ensinamentos profissional e pessoal.

Não poderia deixar de agradecer ao Prof. Dr. Karl Wagner e seus alunos (Kristina, Ozan, Dnyaneshwar e Alexander) pelo acolhimento e instruções para desenvolver meus experimentos na Universidade de Bonn (Alemanha).

Agradeço a toda equipe Nudatef, por todo ensinamento e momentos de descontração e laços de amizade (Ewellyn, Eloísa, Camylla, Lucas, Joyce, Wliana, Patrícia, Rhayanne, Wanessa, Magda).

Por fim, mas não menos importante agradeço a minha família, meus pais, José Carlos, Veralúcia, e minha tia Maria Helena por toda dedicação, amor e confiança. São meu alicerce e exemplo de garra e superação. As minhas irmãs Jéssica e Joyce pelo apoio e ajuda para construir meu sonho e estarem comigo sempre mesmo na distância. Agradeço também ao pequeno integrante da família Machado (Pedro Henrique) pelos momentos de alegria e aprendizado cuidando desse pequeno que me faz muito feliz. Aos meus amigos e familiares pelo apoio e compreensão dos momentos de ausência e pelos momentos em família.

Agradeço ao meu companheiro de aventuras e sonhos João Paulo, principalmente pela compreensão. Pelos momentos que me ajudou a enxergar meus objetivos, tarefa difícil em meio aos problemas enfrentados, pelas palavras de motivação e por estar sempre comigo.

RESUMO

A biodiversidade existente no Brasil gera subsídio para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos a partir de espécies vegetais utilizadas na medicina popular, como *Spondias mombin* (Cajazeira). No entanto, a produção de medicamentos a partir de matrizes complexas como extratos vegetais, reúne alguns desafios. No caso de formas sólidas, o emprego de extratos vegetais como ativos frequentemente tem características mecânicas e tecnológicas ruins. Situação agravada pela necessidade de elevada dosagem na formulação. Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar os passos tecnológicos envolvidos na produção de comprimidos a partir do produto seco por aspersão (PSA) a partir do extrato das folhas de *S. mombin*. Para isso, o extrato de *S. mombin* foi seco por aspersão, submetido à aglomeração (extrusão e via seca) e caracterizados os perfis compressionais dos sistemas particulados obtidos. Por fim, a atividade antifúngica (CIM e CFM) do PSA e granulados foram avaliadas. A análise fitoquímica por cromatografia do PSA demonstrou a presença de compostos fenólicos (ácido clorogênico, ácido elágico e rutina). O PSA foi caracterizado (tamanho de partícula = $3,44 \pm 0,64 \mu\text{m}$; ângulo de repouso = $14,66 \pm 1,52^\circ$; fator de Hausner = $1,25 \pm 0,07$; índice de Carr = $19,82 \pm 4,60\%$; umidade residual = $3,71 \pm 0,09\%$), revelando características tecnológicas e mecânicas pouco favoráveis à compressão direta. Dessa forma, o PSA foi submetido a aglomeração por via seca (GPSA) ou por extrusão (com polietilenoglicol 6000 – EPSA; ou com Compritol - ECPSA), respectivamente. Os comprimidos obtidos a partir de GPSA, EPSA e ECPSA apresentaram resistência a ruptura mecânica ($>140 \text{ N}$) e de rápida desintegração ($< 14 \text{ min}$). O emprego de Compritol (plastificante) e citrato tricálcio (diluente) na formulação do extrusado favoreceu as propriedades dos comprimidos (Dureza: 136 N ; Desintegração: $6,41 \text{ min}$), aumentou a solubilidade dos marcadores e melhorou a atividade antifúngica (CIM e CFM: $1,56 \mu\text{g/mL}$). Por fim, os sistemas revelaram deformação do tipo plástico como principal mecanismo de compactação, indicando aptidão para formação de compactos após aplicação de força/pressão de compactação.

Palavras-chave: *Spondias mombin*. Preparações Farmacêuticas. Pós. Heckel. Medicamento.

ABSTRACT

The existing biodiversity in Brazil generates subsidies for the development of pharmaceutical products from plant species used in folk medicine, such as *Spondias mombin*. However, the production of medicines from complex matrices such as plant extracts, presents some challenges. In the case of solid forms, the use of plant extracts as active often has poor mechanical and technological characteristics. This situation is aggravated by the need for high dosage in the formulation. Therefore, the goal of this work was to evaluate the technological steps involved in the production of tablets from the spray dried product (PSA) from the extract of the leaves of *S. mombin*. For this, the extract of *S. mombin* was spray-dried, submitted to agglomeration (extrusion and dry process) and the compression profiles of the obtained particulate systems were characterized. Finally, the antifungal activity of PSA and granules was evaluated. Phytochemical analysis of PSA showed the presence of phenolic compounds (chlorogenic acid, ellagic acid and rutin). The PSA was characterized (particle size = $3.44 \pm 0.64 \mu\text{m}$; angle of repose = $14.66 \pm 1.52^\circ$; Hausner ratio = 1.25 ± 0.07 ; Carr's index = $19.82 \pm 4.60\%$; moisture content = $3.71 \pm 0.09\%$), revealing technological and mechanical characteristics not favorable to direct compression. Thus, the PSA was subjected to dry agglomeration (GPSA) or extrusion (with polyethylene glycol 6000 - EPSA; or with Compritol - ECPSA), respectively. The tablets obtained from GPSA, EPSA and ECPSA showed resistance to mechanical rupture ($> 140 \text{ N}$) and rapid disintegration ($< 14 \text{ min}$). The use of Compritol (plasticizer) and tricalcium citrate (diluent) in the formulation of the extrudate favored the properties of the tablets (Hardness: 136 N ; Disintegration: 6.41 min), increased the solubility of the markers and improved the antifungal activity (CIM and CFM : $1.56 \mu\text{g/mL}$). Finally, the systems revealed plastic-type deformation as the main compaction mechanism, indicating the ability to form compacts after applying compaction force/pressure.

Keywords: *Spondias mombin*. Pharmaceutical Preparations. Powders. Heckel. Medicine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição no território brasileiro de <i>Spondias mombin</i>	22
Figura 2 - Núcleo fundamental aglicona da classe flavonoides.	25
Figura 3 - Núcleo fundamental do ácido hidroxicinâmico.	26
Figura 4 - Núcleo fundamental de ácido elágico.....	27
Figura 5 - Representação esquemática de um Spray dryer sem recirculação de ar.	31
Figura 6 - ExMini-Extruder de parafuso duplo (Three-Tec® GmbH, Suíça).	37
Figura 7 - Representação esquemática do gráfico de Heckel.	43
Figura 8 - Configuração das microplacas utilizadas para desenvolvimento da CIM.	54
Figura 9 - Percentual de retenção e passagem das folhas de <i>S. mombin</i>	57
Figura 10 - Perfil químico para polifenóis do ESAPSA de <i>S. mombin</i> obtido por CCD.	59
Figura 11 - Perfil químico para polifenóis presentes no PSA de <i>S. mombin</i> obtido por CLAE.....	61
Figura 12 - Cinética da hidrólise ácida do PSA de <i>S. mombin</i> obtido por CLAE.	62
Figura 13 - Perfil químico para polifenóis do PSA e frações de <i>S. mombin</i> obtido por CLAE.....	63
Figura 14 - Microscopia eletrônica de varredura do PSA de <i>S. mombin</i>	63
Figura 15 - Microscopia eletrônica de varredura dos grânulos por via seca (GPSA).	65
Figura 16 - Microscopia eletrônica de varredura dos extrusado com PEG 6000 (EPSA).	65
Figura 17 - Microscopia eletrônica de varredura dos extrusados com compritol (ECPSA).....	66
Figura 18 - Curvas de Heckel do PSA, GPSA, ECPSA e EPSA produzidas com sob 50 MPa (A) e GPSA (B), ECPSA (C), EPSA (D), PSA (E) 250 MPa.....	70
Figura 19 - Recuperação elástica fora da matriz do produto seco e grânulos de <i>S. mombin</i>	72
Figura 20 - Curva de Heckel dos extrusados com compritol sob diferentes pressões de compressão.....	73
Figura 21 - Curva de Heckel de comprimidos obtidos com 40%, 50% e 60% de PSA com MCC sob 50 MPa (A) e 250 MPa (B).....	79

Figura 22 - Curva de Heckel de comprimidos obtidos com 50% de PSA com TCC em 50 e 250 MPa.	79
Figura 23 - Curva de Heckel de comprimidos obtidos com 50% de GPSA (A), ECPSA (B) e EPSA (C) com MCC e TCC sob 250MPa.	80
Figura 24 - Curva de Heckel de comprimidos obtidos com 50% de GPSA (A), ECPSA (B) e EPSA (C) com TCC sob diferentes pressões de compressão.	81
Figura 25 - Compressibilidade (A), tabletabilidade (B) e compactabilidade (C) das formulações contendo elevado teor de extrato seco de <i>S. mombin</i> usando MCC.	82
Figura 26 - Compressibilidade (A), tabletabilidade (B) e compactabilidade (C) das formulações contendo extrato seco e grânulos de <i>S. mombin</i> usando MCC.	84
Figura 27 - Compressibilidade (A), tabletabilidade (B) e compactabilidade (C) das formulações contendo extrato seco e grânulos de <i>S. mombin</i> usando TCC.	85
Figura 28 - Recuperação elástica fora da matriz das formulações contendo elevado teor de produto seco de <i>S. mombin</i> usando MCC.	86
Figura 29 - Recuperação elástica fora da matriz das formulações contendo produto seco (PSA) e grânulos de <i>S. mombin</i> , empregando celulose microcristalina (MCC) e citrato tricálcico (TCC).	87
Figura 30 - Dureza dos comprimidos formulados com 40% a 60% de PSA e MCC sob diferentes pressões de compressão.	88
Figura 31 - Dureza dos comprimidos formulados com PSA 50% e grânulos com MCC e TCC sob diferentes pressões de compressão.	89
Figura 32 - Tempo de desintegração dos comprimidos formulados com 40% a 60% de PSA e MCC sob diferentes pressões de compressão.	90
Figura 33 - Tempo de desintegração dos comprimidos formulados com PSA 50% e grânulos com MCC e TCC sob diferentes pressões de compressão.	91
Figura 34 - Fotografia do gotejamento na superfície do comprimido contendo 50% de PSA e MCC sob pressão de compressão de 250 MPa para calcular o ângulo de contato.	94
Figura 35 - Perfil de dissolução dos comprimidos formulados com 40% a 60% de PSA e MCC sob pressão de compressão de 250 MPa.	95

Figura 36 - Perfil de dissolução dos comprimidos formulados com PSA 50% com MCC e TCC sob pressão de compressão de 250 MPa.....	96
Figura 37 - Perfil de dissolução dos comprimidos formulados com GPSA com MCC e TCC sob pressão de compressão de 250 MPa.....	97
Figura 38 - Perfil de dissolução dos comprimidos formulados com EPSA com MCC e TCC sob pressão de compressão de 250 MPa.....	97
Figura 39 - Perfil de dissolução dos comprimidos formulados contendo ECPSA compritol e com MCC e TCC sob pressão de compressão de 250 MPa.	98

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Método cromatográfico para doseamento de polifenóis em PSA-Sm por CLAE.	48
Tabela 2 - Condições experimentais para produção de extrusados de <i>Spondias mombin</i>	49
Tabela 3 - Formulações para obtenção de comprimidos contendo produtos de <i>S. mombin</i>	50
Tabela 4 - Dados das curvas de calibração dos padrões.	52
Tabela 5 - Caracterização físico-química das folhas de <i>S. mombin</i>	55
Tabela 6 - Caracterização da solução extrativa de <i>Spondias mombin</i>	57
Tabela 7 - Caracterização do produto seco por aspersão obtidos da solução extrativa de <i>Spondias mombin</i>	58
Tabela 8 - Parâmetros de análise compressional do produto seco (PSA) e produtos intermediários de <i>S. mombin</i>	68
Tabela 9 - Parâmetros de análise compressional de formulações contendo PSA e MCC como diluente, sob diferentes pressões de compressão.	75
Tabela 10 - Parâmetros de análise compressional de formulações contendo grânulos e celulose microcristalina (MCC) como diluente, sob diferentes pressões de compressão.	76
Tabela 11 - Parâmetros de análise compressional das formulações contendo PSA ou grânulos e citrato tricálcico (TCC) como diluente, sob diferentes pressões de compressão.	77
Tabela 12 - Ângulo de contato dos comprimidos obtidos com PSA 50% e grânulos GPSA, EPSA e ECPSA com MCC e TCC sob pressão de compressão de 250 MPa.	93
Tabela 13 - Concentração Inibitória Mínima para os produtos de <i>Spondias mombin</i>	101
Tabela 14 - Concentração Fungicida Mínima para os produtos de <i>Spondias mombin</i>	101

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Constante de interceptação da extrapolação linear
ABTS	2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin)6-ácido sulfônico
AE	Ácido elágico
ALP	Fosfatase alcalina
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CA	Ácido clorogênico
CCD	Cromatografia em camada delgada
CCDAE	Cromatografia em camada delgada de alta eficiência
CFM	Concentração fungicida mínima
CIM	Concentração inibitória mínima
CLSI	Clinical and laboratory standards institute
DAD	Detector arranjo de diodos
DP	Desvio padrão
DPR	Desvio padrão relativo
DR	Densidade real
ECPSA	Extrusado compritol
ESA	Extrato seco por aspersão
ESH	Extrato seco hidrolisado
EPSA	Extrusado polietilenoglicol 6000
FAE	Fração acetato de etila
FAQ	Fração aquosa
FH	Fração hexânica
FLAV	Flavonoide
FHa	Fator de Hausner
GPSA	Grânulo via seca do produto seco por aspersão
HCl	Ácido clorídrico
IC	Índice de Carr
IPA	Instituto agrônomo de Pernambuco
K	Constante de inclinação da curva de Heckel

MCC	Celulose microcristalina
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
MPa	Mega Pascal
MPV	Matéria-prima vegetal
NEU	Diphenylboril acid 2-ethylamine ester
PD	Padrão
PEG	polietilenoglicol 6000
PSA	Produto seco por aspersão
Py	Pressão de resistência a deformação plástica
R	Rendimento
RE	Recuperação elástica
RF	Fator de retenção
RS	Resíduo seco
RR	Resistência radial
RUT	Rutina
SD	<i>Spray dryer</i>
TCC	Citrato tricálcio
TNF α	Fator de necrose tumoral
TPT	Teor de polifenóis totais
TR	Tempo de retenção
TS	<i>Tensile strength</i>
UR	Umidade residual

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1	PLANTAS MEDICINAIS COMO FONTE PARA OBTENÇÃO DE PRODUTOS NATURAIS	18
2.1.1	Uso tradicional de plantas medicinais.....	18
2.1.2	Regulamentação do uso de plantas medicinais para produção de fitoterápicos	20
2.2	<i>Spondias mombin</i>	21
2.3	POLIFENOIS	24
2.3.1	Propriedades de polifenóis: atividade antioxidante e potencial antimicrobiano	27
2.4	DESENVOLVIMENTO DE FITOTERÁPICOS	29
2.4.1	Secagem por aspersão ou “spray drying”	30
2.4.2	Compressão de extratos vegetais.....	33
2.4.3.1	Granulação	35
2.4.3.2	Excipientes	37
2.4.3.3	Perfil compressional	41
3	OBJETIVOS	44
3.1	OBJETIVO GERAL	44
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	44
4	METODOLOGIA	45
4.1	COLETA E CARACTERIZAÇÃO DA MATÉRIA-PRIMA VEGETAL	45
4.2	PREPARAÇÃO E CARATERIZAÇÃO DA SOLUÇÃO EXTRATIVA DAS FOLHAS DE <i>Spondias mombin</i>	45
4.3	SECAGEM POR ASPERSÃO E CARATERIZAÇÃO DO PRODUTO SECO DAS FOLHAS DE <i>S. mombin</i> (PSA)	45
4.4	HIDRÓLISE ÁCIDA DO PSA DE <i>S. mombin</i>	46
4.4.1	Cinética da Hidrólise Ácida	46
4.5	FRACIONAMENTO DO EXTRATO SECO POR ASPERSÃO DE <i>S. mombin</i>	46
4.6	CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DO PRODUTO SECO POR ASPERSÃO (PSA), EXTRATO SECO HIDROLISADO (ESH) E FRAÇÕES.	47

4.6.1	Cromatografia em Camada Delgada de Alta Eficiência (CCDAE).....	47
4.6.2	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).....	47
4.7	GRANULAÇÃO DO EXTRATO SECO POR ASPERSÃO	48
4.7.1	Granulação por via seca (GPSA).....	48
4.7.2	Extrusão (EPSA e ECPSA).....	49
4.8	PRODUÇÃO DE COMPRIMIDOS DE <i>S. mombin</i>	49
4.9	AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA DO PSA E GRÂNULOS DE <i>S. mombin</i>	50
4.10	AVALIAÇÃO DO PERFIL COMPRESSIONAL DO PSA, GRÂNULOS (GPSA, EPSA E ECPSA) E FORMULAÇÕES DE <i>S. mombin</i>	51
4.11	CARACTERIZAÇÃO DOS COMPRIMIDOS DE <i>S. mombin</i>	51
4.12	ATIVIDADE ANTIFÚNGICA	52
4.12.1	Concentração Inibitória Mínima	53
4.12.2	Concentração Fungicida Mínima.....	54
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	55
5.1	CARACTERIZAÇÃO FÍSICO QUÍMICA DO MATERIAL VEGETAL.....	55
5.2	OBTENÇÃO DA SOLUÇÃO EXTRATIVA DAS FOLHAS DE <i>S. mombin</i>	57
5.3	PROCESSO DE SECAGEM POR ASPERSÃO	58
5.4	CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DO PSA E FRAÇÕES DE <i>S. mombin</i>	58
5.5	ESTUDO DO PERFIL COMPRESSIONAL.....	63
5.5.1	Caracterização microscópica do PSA, GPSA, EPSA e ECPSA	63
5.5.2	Perfil compressional do extrato seco e grânulos de <i>S. mombin</i>.....	66
5.5.3	Perfil compressional dos comprimidos contendo produto seco e grânulos de <i>S. mombin</i>	74
5.6	CARACTERIZAÇÃO DOS COMPRIMIDOS DE <i>Spondias mombin</i>	87
5.6.1	Dureza.....	87
5.6.2	Desintegração	90
5.6.3	Perfil de dissolução.....	92
5.7	ATIVIDADE ANTIFÚNGICA	100
6	CONCLUSÃO	104
	REFERÊNCIAS.....	105

1 INTRODUÇÃO

A produção de medicamentos utilizando derivados vegetais é uma tarefa desafiadora. Uma das principais limitações no desenvolvimento desses produtos é a falta de reprodutibilidade decorrente da variabilidade existente durante as etapas de produção de fitoterápicos, além das baixas propriedades tecnológicas de derivados vegetais que dificultam a manipulação e produção (GAGNETEN et al., 2019; TANG et al., 2019; VAHEKENI et al., 2019).

O desenvolvimento de uma forma farmacêutica é constituído de diferentes etapas, que incluem: estudos de pré-formulação, desenvolvimento e validação de métodos analíticos; desenvolvimento do método de produção, escalonamento e otimização do processo de formulação e produção; estudo *in vivo* da biodisponibilidade; e, estudos de estabilidade (QIU et al., 2017). Com a variabilidade intrínseca de matrizes vegetais, a obtenção de formas intermediárias sólidas, por métodos de secagem como a aspersão (*Spray-dryer*), resulta em produtos de fácil manipulação, melhor uniformidade de conteúdo e maior estabilidade; e, tem ganho destaque como uma alternativa para reduzir a variabilidade e adequar o produto aos demais processos envolvidos na produção da forma farmacêutica final (GALLO et al., 2015; FREITAS, 2019).

No entanto, o emprego de derivados vegetais secos como ativos para produção de formas sólidas apresenta limitações importantes tais como a baixa solubilidade dos compostos e as características tecnológicas/mecânicas ruins (BYEON et al., 2019). Tais limitações são mais evidentes pela necessidade de incorporar elevada concentração de extrato seco, que permita alcançar a dosagem necessária para assegurar a eficácia. Assim, as propriedades físico-químicas e mecânicas do extrato seco são predominantes na mistura, dificultando a manipulação e compressão da formulação (LI et al., 2017; OSORIO-FIERROS et al., 2017; OH et al., 2019). Desta forma, muitas vezes se faz necessário etapas adicionais que melhorem as propriedades reológicas e compressionais de insumos ativos farmacêuticos, tornando o material apto à compressão. Outro ponto importante nesse processo é entender como o material reage à aplicação de pressão de compressão. Assim, o direcionamento da escolha do método de produção e de excipientes é menos complexa e mais eficaz para fabricação de produtos farmacêuticos com atributos de

qualidade requeridos (SOARES et al., 2005a; KHORASANI et al., 2016; SNICK et al., 2018; OWUSU et al., 2019; SKELBÆK-PEDERSEN et al., 2019).

Considerando os recursos da biodiversidade brasileira e o potencial terapêutico das plantas medicinais, denota o potencial para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos a partir de espécies vegetais reconhecidas não só por sua importância para a medicina popular e tradicional, mas também pela relevância econômica e comercial como é o caso de espécies frutíferas.

Neste contexto destacam espécies como a cajazeira, *Spondias mombin* L. (Anacardiaceae). *S. mombin* é uma espécie frutífera, comumente encontrada em regiões tropicais, principalmente no Nordeste brasileiro em razão de sua utilização medicinal e de sua participação na economia com produtos derivados de seus frutos. Na medicina popular, as folhas de *S. mombin* são indicadas para infecções bacterianas e processos inflamatórios. Porém, na literatura são encontrados relatos de atividades antimicrobiana, antiviral, leishmanicida, antiestrogênica, efeito gastroprotetor e propriedades anticolinesterásica, sedativa e ansiolítica, evidenciadas em extratos das folhas. Tais propriedades são relacionadas a constituição química das folhas, majoritária de polifenóis, como taninos e flavonoides (AROMOLARAN; BADEJO, 2014; ASUQUO et al., 2013; CABRAL et al., 2016; ELUFIOYE et al., 2017; SABIU et al., 2016).

Apesar da diversidade de estudos biológicos para *S. mombin*, poucos trabalhos foram realizados sobre a avaliação da atividade antifúngica, e a utilização de extratos das folhas da espécie para desenvolvimento de produtos farmacêuticos ainda não foi abordada até o momento, mesmo com a presença de compostos fenólicos com importantes atividades biológicas descritos para a espécie (ABO; OGUNLEYE; ASHIDI, 1999; CABRAL et al., 2016; TEMITOPE et al., 2017; BAKASATAE et al., 2018;).

Diante do exposto, o desenvolvimento e avaliação de processos/operações de transformação de sistemas particulados em insumos com maior aptidão à compressão é fundamental para o sucesso na fabricação de formas sólidas, especialmente para insumos ativos complexos e em elevadas dosagens como os produtos contendo derivados vegetais. Portanto, este trabalho teve por objetivo a obtenção de produtos intermediários a partir do produto seco por aspersão das folhas de *Spondias mombin*, e avaliar suas propriedades compressionais e antifúngica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 PLANTAS MEDICINAIS COMO FONTE PARA OBTENÇÃO DE FITOTERÁPICOS

2.1.1 Uso tradicional de plantas medicinais

O uso de plantas para fins medicinais é conhecido desde a antiguidade, seja na forma bruta ou a partir de preparados, principalmente sob a forma de tintura ou decocto. Esse conhecimento tem sido passado de geração em geração de forma oral e documentada, algumas vezes, permanecendo até os dias atuais no mundo todo (BALUNAS; KINGHORN, 2005; PETROVSKA, 2012).

A vasta biodiversidade existente nos biomas brasileiros é um fator importante para o uso tradicional de plantas medicinais, contribuindo para o elevado número de espécies utilizadas popularmente para o tratamento de diversas enfermidades (MAGALHÃES et al., 2019; RIBEIRO-NETO et al., 2020). Espécies como Barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*) e o óleo de copaíba (*Copaifera* ssp) são exemplos de plantas medicinais utilizadas no Brasil desde o período colonial, relatadas em livros que datam de 1576 (RICARDO et al., 2018). *Bauhinia forficata* link, outro exemplo de uma espécie de uso tradicional como antidiabética e antihipertensiva. Que a partir do uso tradicional foram desenvolvidos estudos sobre os mecanismos que levam ao efeito observado pela indicação popular (CECHINEL-ZANCHETT et al., 2019).

O relato do uso de plantas medicinais é mais presente em regiões carentes de cuidados à saúde, onde os anciões são as pessoas detentoras da sabedoria para cuidar e curar doenças a partir de insumos naturais (VAHEKENI et al., 2019). Não restrito apenas ao Brasil, mas em outros países da América latina como em outros continentes são encontrados relatos sobre o uso tradicional de plantas medicinais, principalmente para tratamento de doenças crônicas, por exemplo: diabetes, doença renal crônica e hipertensão (GIOVANNINI; HOWES; EDWARDS, 2016; CIFUENTES et al., 2018; HERRERA-ANÁZCO et al., 2019), bem como para doenças causadas por protozoários, conhecidas como doenças negligenciadas (VÁSQUEZ-OCMÍN et al., 2018).

Em países subdesenvolvidos as plantas medicinais ganham destaque principalmente para uso em doenças que assolam essas regiões, como a malária. No

Quênia as cascas do caule de *Plectranthus barbatus* e *Zanthoxylum chalybeum*, e as folhas de *Ocimum suave*, são utilizadas na medicina popular como principal tratamento, uma vez que, os medicamentos convencionais são de difícil acesso. Para pessoas que moram em regiões rurais, onde a malária é endêmica, recorrer aos recursos naturais para o tratamento dessa enfermidade é bastante comum (KIRAITHE et al., 2016).

As motivações para o uso de plantas são variadas, sendo cada espécie indicada para várias enfermidades, muitas vezes distintas, e, isso deve-se a complexidade química dessas matrizes, onde diferentes compostos estão presentes e podem exercer diferentes atividades (JESUTHASAN; ULUWADUGE, 2017; MORGADO et al., 2018; CALIXTO, 2019).

As propriedades biológicas das plantas medicinais estão relacionadas a presença de compostos químicos produzidos pelo metabolismo secundário. Esses compostos desempenham diferentes funções na espécie, bem como no organismo humano, resultando em propriedades biológicas interessantes (UYSAI et al., 2018).

Esses compostos apresentam diversas estruturas que podem ser classificados quanto característica estrutural ou biossíntese, e divididos em grupos ou classes de compostos. Uma classe abundante é a dos polifenóis, para os quais há relatos de propriedades biológicas como antioxidante, anti-inflamatória, antidiabética, antitumoral, antidiabética e antimicrobiana (BARBIERI et al., 2017; BORGES et al., 2016; HONARI; POURABOLI; GHARBI, 2018; HASSANNIA; POURABOLI; GHARBI, 2019).

Porém poucas espécies têm seu potencial elucidado através de ensaios farmacológicos, como as espécies citadas para tratamento de epilepsia em comunidades rurais de diferentes continentes (AUDITEAU et al., 2019). Entretanto este conhecimento pode ser empregado para desenvolver pesquisas acerca de novos agentes terapêuticos, sendo possível realizar uma triagem preliminar e encaminhar estudos sobre a espécie de acordo com a indicação popular (RIVERA et al., 2019; SOLIMAN et al., 2019).

2.1.2 Regulamentação do uso de plantas medicinais para produção de fitoterápicos

A documentação por meio de monografias das espécies vegetais em compêndios oficiais e Farmacopeias é uma forma de assegurar a disseminação científica sobre o conhecimento de cada espécie, bem como prover metodologias para autenticidade e caracterização da espécie e determinar parâmetros de uso eficaz e seguro (SILE et al., 2020). Gerando subsídio para o uso dessas espécies vegetais no desenvolvimento de produtos fitoterápicos (DUTRA et al., 2016), através da regulamentação por parte dos órgãos competentes, no Brasil a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), que elaboram diretrizes que regularizam a produção e registro de medicamentos fitoterápicos.

Historicamente, o registro de fitoterápicos no Brasil foi regulamentado por diferentes entidades governamentais como: portaria do congresso (22/1967), decreto do Ministério da Saúde (06/1995), e resoluções de diretoria colegiada (RDC 17/2000, RDC 48/2004, RDC 14/2010 e RDC 26/2014). Essas especificações de registro vêm sendo reformuladas para atender a demandas públicas e empresariais, baseando-se nas práticas internacionais e em características do mercado brasileiro, buscando facilitar o acesso seguro e uso racional de plantas e dos produtos à base destas pela população brasileira (HASENCLEVER et al., 2017; CARVALHO et al., 2018).

Atualmente a RDC n°26, de maio de 2014 da Anvisa dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diferenciando os produtos à base de plantas em duas categorias quanto seu registro, medicamentos fitoterápicos e produto tradicional fitoterápico. Medicamentos fitoterápicos são obtidos pelo uso exclusivo de matéria prima vegetal tendo como base para segurança e eficácia estudos clínicos. Os produtos tradicionais fitoterápicos também são obtidos pelo uso exclusivo de matéria prima vegetal, porém sua segurança e eficácia estão consolidadas pelo uso tradicional descrito na literatura técnico/científica, ou por meio de notificação simplificada quando a espécie apresenta monografia na comunidade europeia (BRASIL, 2014).

Devido à complexidade da matriz vegetal a eficácia dos medicamentos fitoterápicos ou dos produtos tradicionais fitoterápicos está condicionada a mistura de constituintes (das diferentes classes dos metabólitos secundários) obtidos da matriz vegetal, sendo por vezes capaz de determinar a substância ativa através do

isolamento, identificação e testes farmacológicos, porém menos comum. Quando a identificação da substância ativa é possível, o isolamento e produção de medicamentos do composto isolado pode ser denominado fitofármaco, quando o isolamento não gera uma substância única e sim uma fração é denominado fitocomplexo (BRASIL, 2014). Quando a mistura de constituintes é o fator principal para eficácia, etapas como coleta, identificação e caracterização da matéria prima vegetal são cruciais para obter produtos com qualidade reprodutíveis (MAGALHÃES, 2017)

Além das exigências regulatórias o desenvolvimento de um produto a base de plantas medicinais exige ajustes na cadeia produtiva para oferecer produtos com eficácia e segurança. Tendo em vista as diversas etapas envolvidas na elaboração desses produtos, estabelecer os passos tecnológicos para alcançar processos e produtos de qualidade reprodutíveis é um desafio. Além da avaliação dos passos tecnológicos de transformação da matéria prima, o controle de qualidade da matéria prima e do produto é de suma importância para estabelecer requisitos de qualidade ao processo de fabricação e ao produto acabado, proporcionando perfil fitoquímico esperado com atividade biológica efetiva e minimizando ocorrência de reações adversas (BASSANI; PETROVICK, 2017; SOARES; FARIAS, 2017; MARTINS; SOUZA; FREITAS, 2017).

2.2 *Spondias mombin*

Spondias mombin pertence à família Anacardiaceae, é uma árvore frutífera conhecida como cajazeira, espécie nativa encontrada em diferentes biomas brasileiros como Cerrado, Amazônia, Caatinga e Mata Atlântica, demonstrando sua ampla distribuição no Brasil, exceto na região Sul, como apresentado na Figura 1.

Figura 1 - Distribuição no território brasileiro de *Spondias mombin*.



Fonte: Flora do Brasil (2020).

Além do Brasil, a espécie *S. mombin* pode ser encontrada em países de regiões tropicais, como no continente africano, onde também desempenha importante papel social e econômico, principalmente através de seu uso para fins medicinais. Preparados das folhas são utilizados para auxiliar o trabalho de parto, contra tosse, dor de garganta, malária, dor de estômago e como antisséptico, as folhas também são utilizadas para produção de sabão; já as cascas são utilizadas contra febre, inflamação, dor de estômago e malária; os frutos além de serem consumidos como alimento também auxiliam no tratamento de dores estomacais e tontura; e, por último, as sementes são aproveitadas para dores estomacais. Devido essa ampla utilização e demanda de matéria prima a comercialização das folhas, cascas e frutos torna-se uma atividade lucrativa, sendo importante para a economia nesses países (ADEDOKUN et al., 2010).

No Brasil, o valor econômico e social de *S. mombin* é refletido na utilização de suas cascas para produção de carvão e de seus frutos na produção de derivados alimentícios como geleia, picolé, licor e polpa, ou consumo *in natura*, seus frutos apresentam elevado valor nutricional devido a presença de compostos fenólicos, vitaminas e minerais que contribuem para atividade antioxidante (GONÇALVES; SCHEEL-YBERT, 2016; GUEVARA et al., 2019; SILVA et al., 2019).

Tendo em vista a patogênese das doenças crônicas, que de modo geral iniciam-se a partir da produção de radicais livres gerando estresse oxidativo, a propriedade antioxidante das folhas de *S. mombin* resultam em atividades biológicas importantes como antidiabética, anti-inflamatória e gastroprotetora. A atividade antioxidante das folhas foi observada através da capacidade quelante de ferro e eliminação do radical ABTS (ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sufônico),

mecanismos importantes que agem diminuindo o dano celular e evitando o estresse oxidativo; adicionalmente, no mesmo estudo, verificou-se a inativação de enzimas envolvidas na hidrólise de carboidratos como α -amilase e α -glicosidase, resultando na atividade antidiabética, sugerindo que as folhas de *S. mombin* poderiam ser utilizadas para formular um novo medicamento oral hipoglicemiante (OJO et al., 2018).

Propriedade anti-inflamatória, caracterizada pela inibição da migração de leucócitos foi observada tanto para extrato bruto como para fração acetato de etila, relacionadas a presença de ácido elágico e ácido clorogênico, indicaram o potencial das folhas de *S. mombin* para futuras pesquisas quanto ao efeito anti-inflamatório (CABRAL et al., 2016). Outra indicação da ação anti-inflamatória foi observada através do pré-tratamento com extratos das folhas em ratos causando diminuição significativa dos efeitos da injeção de carragenina, juntamente com a redução dos níveis de TNF- α , sugerindo que a atividade anti-inflamatória observada poderia ser resultante da redução na produção de mediadores pró-inflamatórios e citocinas (NWORU et al., 2011).

Atividade protetora contra danos hepáticos causados por xenobióticos também foi avaliada, sendo descritos resultados favoráveis para reversão do quadro de intoxicação e danos causados pelo tetracloreto de carbono. Os autores relatam diminuição de enzimas que marcam o dano hepático como alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (ALP), bilirrubina total e conjugada após administração do extrato das folhas de *S. mombin* (NWIDU et al., 2018).

Outra atividade associada ao potencial antioxidante das folhas de *S. mombin* é a gastroprotetora através da estimulação da enzima superóxido dismutase, bem como estímulo na produção de mucina e elevação do pH dos ratos com os danos gástricos, diminuiu lesões crônicas causadas pela úlcera gástrica e atividade anti *Helicobacter pylori* (SABIU et al., 2016; BRITO et al., 2018).

Alguns estudos acerca da atividade antimicrobiana das folhas de *S. mombin* trazem resultados quanto a eficiência da espécie associado ao conteúdo de ácido elágico e quercetina contra bactérias Gram negativas e Gram positivas (*Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*) (AROMOLARAN; BADEJO, 2014).

Atividade antiviral foi estudada por Corthout e colaboradores (1991; 1992), contra vírus da Herpes simplex e Coxsackie B. Essas atividades foram relacionadas a presença de elagitaninos, e derivados dos ácidos cafeico e clorogênico, isolados pela primeira vez de extratos etanólicos (80%) das folhas e cascas de *S. mombin*.

Outras atividades já foram relatadas para as folhas da espécie, como leishmanicida contra promastigotas e amastigotas, a partir da fração enriquecida com taninos hidrolisáveis (ACCYOLI et al., 2012); atividade larvicida também foi descrita contra *Aedes aegypti*, *Anopheles gambiae* e *Culex quinquefasciatus* (EZE; DANGA; OKOYE, 2014); outros autores demonstraram que a fração acetato de etila das folhas apresentou elevada atividade anticolinesterásica (ELUFIOYE et al., 2017).

Os efeitos sobre o sistema nervoso central também foram estudados para as folhas de *S. mombin*, e as propriedades sedativa, antipsicótica, antiepiléptica, ansiolítica e antidepressiva foram avaliadas *in vivo* e relacionadas a presença de compostos fenólicos presentes nos extratos etanólicos (AYOKA et al., 2006; AYOKA et al., 2013; SAMPAIO et al., 2018).

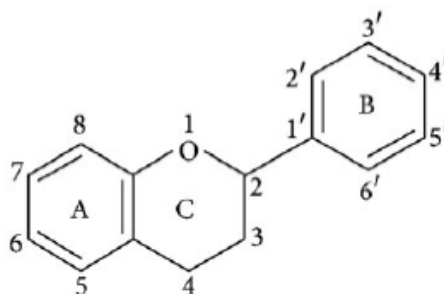
2.3 POLIFENOIS

A partir do metabolismo secundário das plantas são produzidos fitocompostos que são grupos de compostos químicos de ocorrência natural que exercem diferentes funções, tais como: pigmentação, textura, aroma e sabor ao material vegetal. Além dessas funções, estes compostos participam da proteção do organismo vegetal contra radicais livres, vírus, bactérias e fungos. Tais compostos podem estar presentes em diferentes espécies e distribuídos em diferentes farmacógenos e são classificados em grandes grupos baseados em sua estrutura química, entre eles destacam-se: alcaloides, terpenos e polifenóis (BARBIERI et al., 2017).

Os polifenóis representam um grande grupo de substâncias ativas, encontrados em frutos, raízes, sementes, flores, cascas e folhas. São descritas para esse grupo diversas estruturas, as quais podem ser divididas em grupos de acordo com a estrutura química, biossíntese e função biológica. Entre eles, estão duas grandes classes: flavonoides e ácidos fenólicos, os quais são divididos em subclasses que abrangem diferentes estruturas baseados no núcleo fundamental da classe (ABBAS et al., 2017).

Os flavonoides são formados estruturalmente por dois anéis benzênicos que são conectados por uma cadeia de três carbonos, formando um anel pirano, constituindo os anéis A, B e C da estrutura básica dos flavonoides, apresentado na figura 2, uma cadeia do tipo C6-C3-C6. Suas subclasses são determinadas pela oxidação do anel C. Além das diferenças estruturais do grupo, os flavonoides podem ser glicosilados, e dependendo de como se dá essa ligação entre a aglicona e o açúcar podem ser classificados como O-glicosilados ou C-glicosilados, a presença ou ausência do açúcar pode causar modificações nas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dessas substâncias (ABBAS et al., 2017).

Figura 2 - Núcleo fundamental aglicona da classe flavonoides.

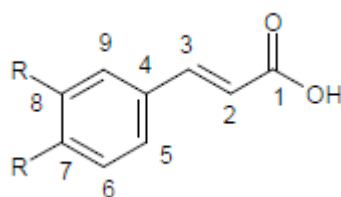


Fonte: JUCÁ et al., 2018.

Os flavonoides vêm sendo reportados como compostos que apresentam várias propriedades farmacológicas, com potencial utilização na prevenção de diversas doenças associadas ao estresse oxidativo. Em adição a propriedade antioxidante, os flavonoides também apresentam importante atividade antimicrobiana, interferindo em processos importantes para o desenvolvimento da célula microbiana (BARBIERI et al., 2017).

Os ácidos hidroxicinâmicos são uma classe dos ácidos fenólicos com cadeia principal C1-C6, constituída por um anel benzênico e uma cadeia alifática. Modificações nessa estrutura básica como inserção de grupos metila, hidroxilas ou outros substituintes geram substâncias como por exemplo: ácido cinâmico, ácido p-cumárico, ácido cafeico, ácido ferúrico, ácido sináptico, ácido clorogênico. Modificações estruturais alteram também a atividade relacionada ao ácido hidroxicinâmico formado (Figura 3) (MAJDANIK et al., 2018; LEE et al., 2020).

Figura 3 - Núcleo fundamental do ácido hidroxicinâmico.



Fonte: MAJDANIK et al., 2018.

Entre as principais atividades relacionadas aos ácidos fenólicos destacam-se atividade antioxidante, anti-inflamatória e antimicrobiana (FAN et al., 2017; ÇELIK et al., 2019; RAHMAN et al., 2020).

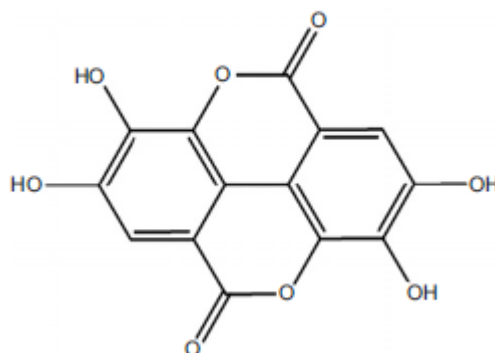
Esse grupo de substâncias pode ser encontrado nas mais diversas espécies de plantas, desempenhando funções distintas, entre elas funções fisiológicas envolvidos na rota biossintética de outros componentes fenólicos (MEINHART et al., 2017).

Taninos são polifenóis pertencentes ao grupo dos ácidos fenólicos encontrados em diferentes partes da planta: cascas, folhas, frutos e raízes. Podem ser divididos em duas categorias, baseado em sua estrutura natural, hidrolisáveis e condensados. Os taninos hidrolisáveis podem ainda ser divididos em galotaninos e elagitaninos, dependendo do ácido presente. Muitas plantas ricas em taninos são utilizadas para fins medicinais devido a propriedades anti-inflamatória, antioxidante e antimicrobiana. Uma das propriedades mais exploradas para os taninos é a propriedade gastroprotetora devido a capacidade quelante de metais e precipitadores de proteínas, destacando-se como agentes cicatrizantes (BARBIERI et al., 2017; DEMARQUE et al., 2018).

Para os elagitaninos (Figura 4) são relatadas as atividades antioxidante, antitumoral, antiaterosclerótica, anti-inflamatória, antibacteriana, antihepatotóxica e antiviral. O ácido elágico é um derivado dimérico do ácido gálico, sendo formado por quatro anéis fenólicos e dois lactônicos, conferindo propriedades lipofílicas e hidrofílicas à molécula, caso esteja na forma glicosilada, mais comum de ser encontrado, enquanto a forma livre é menos comum. É encontrado nos tecidos vegetais juntamente com ácido gálico, na forma de ésteres ou com açúcares, que possui forte habilidade para combater espécies reativas de oxigênio, o que contribui para sua propriedade antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana, antiviral,

antitumoral e antiproliferativa (MORAGA et al., 2013; SHAKERI; ZIRAK; SAHEBKAR, 2018; SOZMEN et al., 2018; ARAB et al., 2019; YAN; ZHOU, 2020).

Figura 4 - Núcleo fundamental de ácido elágico.



Fonte: SHAKERI; ZIRAK; SAHEBKAR, 2018.

2.3.1 Propriedades de polifenóis: atividade antioxidante e potencial antimicrobiano

A atividade antioxidante pode influenciar o tratamento e prevenção de diversas enfermidades que tem como gatilho principal o estresse oxidativo, dessa forma, os polifenóis podem atuar na prevenção de danos à barreira intestinal, trazendo benefícios como nutracêuticos para condições clínicas nas quais essa barreira é fragilizada, ou ainda em condições clínicas que oferecem danos hepáticos, uma vez que esses compostos conseguem eliminar radicais livres, inibir estresse oxidativo e inibir a liberação de mediadores inflamatórios (YANG et al., 2017; LARRAZABAL et al., 2018; ZHI et al., 2018).

Além da estrutura química, a quantidade de compostos fenólicos pode ser um fator determinante para a atividade biológica (BHUTTO et al., 2018). Em estudo Kadriye Ozcan (2019) verificou a correlação positiva entre a quantidade de polifenóis e atividade antioxidante e antibacteriana na espécie vegetal *Cardus lanuginosus*.

Estudos têm sido realizados para avaliar a capacidade antioxidante e antimicrobiana dos compostos fenólicos (PÉREZ-GONZÁLEZ et al., 2017; OZDAL et al., 2019). Os principais polifenóis observados para os extratos de diferentes espécies do gênero *Helianthemum* foram ácidos fenólicos, taninos hidrolisáveis e flavonoides. A presença desses compostos pode estar relacionada a atividade antioxidante e

antimicrobiana observada para as espécies, sendo possível verificar a relação da presença de ácido gálico e ácido elágico sob a atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (MORAGA et al., 2013).

Estudo realizado com as partes aéreas da espécie *Helianthemum sessiliflorum* Pers. demonstrou que o extrato acetato de etila obteve melhor performance antioxidante, avaliado pelo método DPPH, e, moderada atividade antibacteriana. Neste extrato também foi verificado maior teor de substâncias fenólicas, sendo correlacionado o teor de substâncias fenólicas com a atividade antioxidante observada para a espécie (BENABDELAZIZ et al., 2017).

A capacidade antioxidante de várias *Goji berries* foi testada empregando três técnicas, o ensaio capacidade antioxidante equivalente ao trolox (TEAC); capacidade antioxidante frente ao radical DPPH e capacidade redutora de Ferro III. Adicionalmente a atividade antifúngica contra espécies do gênero *Candida*, também foram relacionadas a presença de polifenóis nos extratos (MOCAN et al., 2019).

A propriedade biológica pode estar atrelada a presença de determinadas classes de polifenóis, como os taninos da espécie *Cochlospermum regium* que demonstraram propriedades antibacteriana e antifúngica, principalmente devido a presença do ácido gálico na fração acetato de etila, a qual apresentou resultado positivo para inibição do crescimento fúngico atuando na produção do ergosterol (CARVALHO et al., 2018).

Adicionalmente, com o desenvolvimento de pesquisas que relacionam ação dos polifenóis contra micro-organismos, alguns mecanismos foram sugeridos, tais como: danos causados a membrana celular do micro-organismo; supressão de fatores de virulência, incluindo enzimas e toxinas; e, inibição da síntese de biofilmes. Muitos compostos apresentam ação antimicrobiana direta com baixa concentração inibitória e efeito sinérgico quando associado a um agente antimicrobiano convencional, ultrapassando a resistência bacteriana que o micro-organismo possa apresentar ao antimicrobiano convencional (BARBIERI et al., 2017; MAJDANIK et al., 2018).

Com o aumento da resistência de patógenos contra os antifúngicos convencionais, as plantas medicinais ganham destaque, principalmente fungos como *Candida albicans*, os que mais acometem pessoas mundialmente e são responsáveis por doenças como micoses tópicas em mucosas ou não e sistêmica (LIU et al., 2012; MARTINS et al., 2015).

Apesar do crescente desenvolvimento de pesquisas, com bons resultados, reportando os benefícios e atividades biológicas dos polifenóis, informações adicionais ainda são necessárias nesta área, pois apesar dos polifenóis apresentarem relevante atividade *in vitro*, uma limitação é a correlação desse perfil que não é observado *in vivo*. Melhorar a biodisponibilidade desses compostos e por consequência a eficácia terapêutica, pode ser uma tarefa desafiadora, porém promissora, para o tratamento de diversas doenças a partir das propriedades biológicas observadas para os polifenóis (TRIVELLINI et al., 2016; VITTORIO et al., 2017; ARIZA et al., 2018; JUCÁ et al., 2018). Nesse sentido, outro ponto importante é o desenvolvimento tecnológico de produtos a partir de produtos naturais. Sendo uma matriz quimicamente complexa, do ponto de vista farmacotécnico e tecnológico é um desafio estabelecer métodos e processos capazes de obter um produto com qualidade, eficácia e segurança, de acordo com a forma farmacêutica pretendida.

2.4 DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE FITOTERÁPICOS

Fitoterápicos são produtos obtidos exclusivamente de matéria-prima vegetal, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, nesta definição estão inclusos medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, estes diferem na forma de comprovação de sua eficácia e segurança (BRASIL, 2014).

Dentre as formas de dosagens convencionais para medicamentos à base de plantas medicinais destacam-se extratos líquidos (decocto, infusão, tintura), semissólidos (pastas, cremes, emulsões) e sólidos (grânulos, pós, comprimidos e cápsulas) (KUMADOH; OFORI-KWAKYE, 2017; NAGALINGAM, 2017; BYEON et al., 2019).

Para o desenvolvimento tecnológico de um produto fitoterápico, grandes esforços são empregados, pois trata-se de uma matriz complexa, a qual passará por diversas etapas de processamentos até obtenção de um produto (SARDANA, 2012; TANG et al., 2019). Essas etapas, assim como a própria matriz, são fontes de variabilidades que acarretam falta de reprodutibilidade e qualidade do produto, caso essas operações não sejam controladas e padronizadas. Considerando a obtenção de comprimidos a partir de matrizes vegetais, entre essas operações para o desenvolvimento de um fitoterápico destacam-se as operações de secagem e compressão (ATANASOV et al., 2015; GAGNETEN et al., 2019).

A secagem é uma etapa importante pois gera produtos com maior estabilidade química e microbiológica, além de permitir melhor processamento e manipulação do produto vegetal para incorporação em uma forma farmacêutica de administração oral. A secagem pode ser realizada por diferentes técnicas, as mais empregadas para secagem de produtos vegetais são: liofilização, leite fluidizado, secador de esteira a vácuo e secagem por aspersão (*spray drying*) (MARTINS; SOUZA; FREITAS, 2017).

2.4.1 Secagem por aspersão ou “*spray drying*”

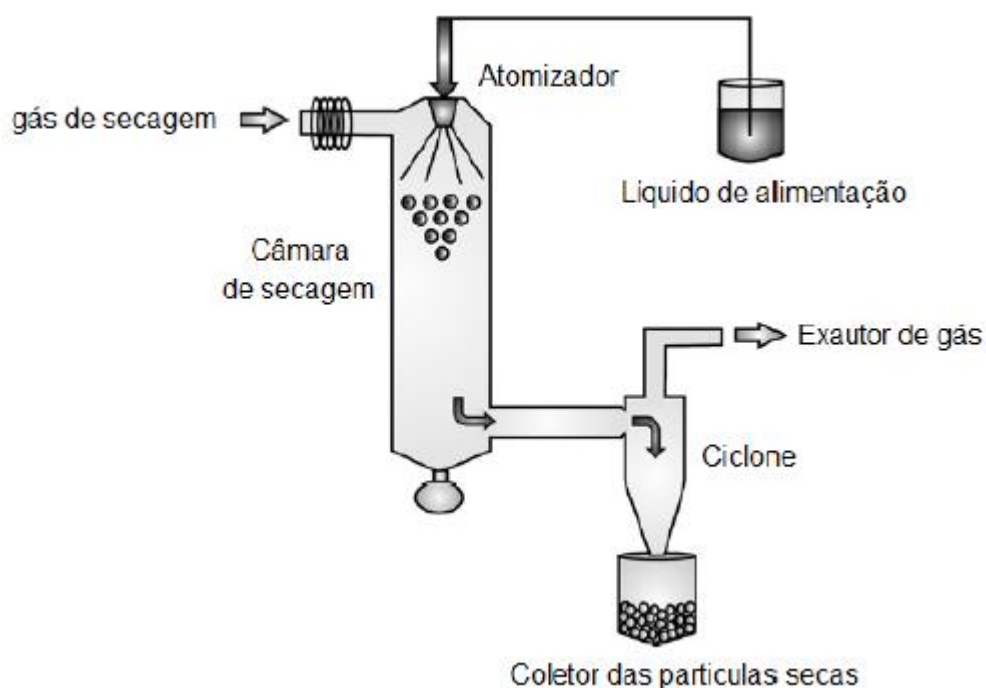
Uma das técnicas mais utilizadas para obter produtos secos, os quais podem ser utilizados como produto intermediário ou final, é a secagem por aspersão, através do uso de *Spray dryer*. A secagem é uma operação importante quando deseja-se obter produtos mais estáveis, principalmente, quando a matriz é complexa, como derivados de origem vegetal, compostos por uma variedade química que dificulta a manutenção de suas características químicas e microbiológicas em meio aquoso (PATIL; CHAUHAN; SINGH, 2014; GALLO et al., 2015; FREITAS, 2019).

Spray drying é um método de secagem frequentemente utilizado para produtos farmacêuticos, por ser uma técnica econômica e não necessitar de etapas adicionais na preparação dos pós; além disso, esses pós necessitam ter características tecnológica adequadas para sua manipulação. Portanto, a secagem por aspersão permite controlar propriedades importantes que direcionam as características tecnológicas do produto obtido como: tamanho de partícula, fluidez, densidade bruta e umidade, além de permitir escalonamento para produção industrial. Para tanto, é interessante saber como esse equipamento funciona para controlar as características do produto seco (DANTAS et al., 2018; FREITAS, 2019; ZIAEE et al., 2019).

Spray dryer é um equipamento que realiza a operação de transformação de um líquido em partículas sólidas. Esse processo pode ser dividido em três etapas principais: atomização, evaporação e separação sólido-gás. Na atomização o líquido de alimentação é aspergido em pequenas gotículas; na evaporação essas gotículas entram em contato com o ar aquecido culminando em rápida e quase completa evaporação resultando em partículas sólidas; por fim, estas partículas são transportadas pelo mesmo ar aquecido através do ciclone para um recipiente coletor (KHATTAWI et al., 2018; POOZESHA; BILGILI, 2019; SULLIVAN et al., 2019). Uma

representação das etapas de secagem que ocorrem no equipamento é apresentada na figura 5.

Figura 5 - Representação esquemática de um Spray dryer.



Fonte: ARARUNA, 2015.

Existem inúmeros desafios associados ao processo de atomização, como o próprio equipamento, o material a ser atomizado e o produto seco. O objetivo da atomização é aumentar a área superficial, fornecendo pequenas gotículas, para promover maior contato com o gás aquecido e assim a completa e efetiva evaporação do solvente. Uma vez que, a taxa de evaporação é diretamente proporcional a área superficial da gotícula, quando mais fina é a atomização mais eficiente é a operação de secagem. Sendo esta etapa uma das mais críticas juntamente com outros parâmetros do processo de secagem e das propriedades físico-química do material a ser seco, pois reflete nas propriedades das partículas de pós como tamanho da partícula, justificando a necessidade de otimização desses parâmetros para obter um produto com as características desejadas (KHATTAWI et al., 2017; POOZESHA; BILGILI, 2019; SULLIVAN et al., 2019).

Uma das vantagens para secagem de produtos vegetais é a versatilidade da operação e adequação as características pretendidas para o extrato seco. Entre essas características destacam-se a estabilidade dos pós com maior tempo de prateleira

devido à baixa umidade resultante do processo de secagem, redução de custos relacionados ao transporte, prevenção da deterioração de compostos e possibilidade de otimização através do ajuste dos parâmetros do equipamento e adjuvantes de secagem empregados (GALLO et al., 2015; CORTÉS-ROJAS; SOUZA; OLIVEIRA, 2016; DAZA et al., 2016; SABLANIA; BOSCO, 2018; GAGNETEN et al., 2019; MOGHBELI et al., 2020).

Extratos do fruto de *Eugenia dysenterica* foram obtidos por *spray drying*, otimizando parâmetros do equipamento e análise quanti/qualitativa de excipientes, promovendo a produção de pós com menor higroscopicidade e maior solubilidade (DAZA et al., 2016). Também através dessa técnica, foi possível obter extrato seco do suco de espinafre (*Spinacia oleracea*) e suco de romã (*Punica granatum*) otimizando as condições de temperatura de entrada e adjuvantes de secagem, verificando a qualidade do produto através do tempo de armazenamento e da morfologia das partículas obtidas, as quais foram fundamentais para características como solubilidade (JAFARI; GHALENOEI; DEHNAD, 2017; KOÇ; DIRIM, 2017).

Utilizar adjuvantes de secagem é uma alternativa promissora para obtenção de pós de origem vegetal, uma vez que esses produtos, frequentemente, têm fluxo ruim e alta coesividade. O uso de adjuvantes pode ser direcionado a um problema tecnológico pontual, como fluxo e compressão, ou ainda pode ser empregado como alternativa para uma propriedade bastante importante no caso dos pós de origem vegetal, como diminuir a higroscopicidade, que reflete em outras propriedades como coesividade, rendimento, fluidez, umidade, morfologia e tamanho da partícula (BHUSARI; MUZAFFAR; KUMAR, 2014; CHANG et al., 2014).

O uso do adjuvante adequado pode conferir atributos de qualidade para o produto seco obtido por aspersão, modificando parâmetros importantes para as características tecnológicas sem interferir na estrutura do analito quando avaliado no método analítico para controle de qualidade (XU et al., 2018). Dependendo do tipo e da taxa de adjuvante usada na secagem podem ser observados efeitos diferentes em propriedades físicas e microestruturais nos pós. Entre os adjuvantes mais utilizados destacam-se dióxido de silício coloidal, derivados de carboidratos (maltodextrina, celulose e lactose), e recentemente, inulina e *whey protrein* (BHUSARI; MUZAFFAR; KUMAR, 2014; VIDOVIC et al., 2014; TORRES et al., 2016; STURM et al., 2019).

Ajustar os parâmetros do equipamento de secagem bem como avaliar a necessidade do uso de adjuvantes são etapas importantes para obtenção de produtos

secos por aspersão, os quais são frequentemente utilizados como intermediário na produção de comprimidos, cápsulas, grânulos entre outros (CHANG et al., 2014; GALLO et al 2015; SABLANIA; BOSCO, 2018).

2.4.2 Compressão de extratos vegetais

O desenvolvimento de uma forma farmacêutica passa por diferentes etapas que incluem estudos de pré-formulação, desenvolvimento e validação de métodos analíticos, desenvolvimento do método de produção, escalonamento e otimização do processo de formulação e produção, estudo *in vivo* da biodisponibilidade e estudos de estabilidade (QIU et al., 2017).

A escolha da via de administração para a qual a forma farmacêutica será direcionada dependerá do objetivo farmacológico da droga. Administração de medicamentos por via oral é uma via bastante empregada devido a conveniência, baixo custo de fabricação, maior estabilidade, ser favorável a administração de medicamentos com as mais variadas finalidades, além de ser uma via vantajosa para o paciente. Entre as formas de dosagem sólidas os comprimidos apresentam vantagens que impulsionam sua escolha como elevada precisão de dosagem, eficiência na fabricação, e comodidade de administração para o paciente. Do ponto de vista de produção, o desenvolvimento de comprimidos é uma tarefa desafiadora, pois as drogas precisam ter propriedades tecnológicas (compressibilidade e fluidez) e biofarmacêuticas (solubilidade e permeabilidade) que viabilizem sua compressão e eficácia (PATEL; KAUSHAL; BANSAL, 2006; NARDIN; KOLNER, 2018; SKELBÆK-PEDERSEN et al., 2019).

O desenvolvimento de comprimidos a partir de plantas medicinais para administração oral é desafiador, devido a necessidade de incorporação de elevada dose de extrato seco na formulação para alcançar a dose terapêutica estabelecida, além disso o extrato seco apresenta propriedades físico-químicas e mecânicas que dificultam sua manipulação e compressão para formar comprimidos com tamanho e dosagem satisfatória ao uso pelo paciente com a eficácia desejada (OH et al., 2019).

Na produção dos comprimidos a compactação é uma etapa essencial, caracterizada pela redução do volume e rearranjo do sistema particulado (compressão) e a formação de ligações interparticulares (consolidação) os quais não dependem apenas das características tecnológicas do princípio ativo, mas sim da

mistura entre ativo e excipientes, e o método empregado através de variáveis como o efeito da força de compressão e o tempo de aplicação dessa força. A ocorrência desses momentos permite obter sistemas compactos sem efeitos deletérios que afetam a qualidade dos comprimidos (PATEL; KAUSHAL; BANSAL, 2006; GONG et al., 2015; KARAWI et al., 2018)

Pós pouco compressíveis tem dificuldade para formar comprimidos, quando formam, podem ser observados defeitos que ocorrerem durante ou após a compressão, como laminação após a ejeção. Esses defeitos, podem ocorrer devido a variáveis do processo (pressão de compactação ou velocidade de aplicação) ou devido propriedades tecnológicas da formulação e até mesmo devido a recuperação elástica e baixa resistência do material. Entender como os materiais se comportam com a aplicação de pressão é importante, juntamente com as propriedades físico-químicas desses pós para prevenir que esses defeitos aconteçam. Estudar e conhecer essas propriedades do material e do processo de produção pode prevenir o surgimento desses fenômenos e obter comprimidos de melhor qualidade (PICKER, 2001; CHATTORAJ; SHI; SUN, 2010; PATEL; KAUSHAL; BANSAL, 2010; PAUL; SUN, 2017; SUN, 2017; XU et al., 2018).

Quanto ao método de fabricação, comprimidos podem ser obtidos por compressão direta da mistura de pós (ativo e excipientes) ou pode ser comprimido após etapas adicionais de granulação. Compressão direta é o método de escolha para produção de comprimidos pois utiliza baixa pressão de compressão que resulta em baixa energia consumida durante o processo. Dessa forma, acarreta melhora da logística de produção, diminuindo os custos envolvidos no processo, principalmente, porque não precisa de passos adicionais e equipamentos como a granulação, permitindo obter comprimidos com as características de qualidade de modo rápido e contínuo (KUNNATH et al., 2018).

Apesar das facilidades que viabilizam a escolha da produção de comprimidos por compressão direta, apenas uma minoria de produtos farmacêuticos apresenta as características necessárias, passíveis de serem comprimidos logo após a mistura dos pós. Entre as características que limitam o uso da compressão direta estão, fluidez e compressibilidade. Os materiais que não apresentam essas características são co-processados para promover modificações nas partículas tornando-as de fluxo livre e incrementando a habilidade de formação de compactos (LI et al., 2017).

A produção de comprimido a partir de matéria prima vegetal é viabilizada a partir do estudo inicial do material para determinar as características físico-químicas e adequar esse material ao método de produção (OSORIO-FIERROS et al., 2017). O extrato seco utilizado como princípio ativo em formulações sólidas tem propriedades físico-químicas e mecânicas que causam efeitos negativos em propriedades de fluxo e compressibilidade, dificultando a compressão e formação do comprimido, principalmente por estarem em altas concentrações. Logo, a incorporação da quantidade suficiente de extrato seco para formar um comprimido de tamanho, tempo de desintegração e, dureza aceitável é um grande desafio. Alternativas como uso de adjuvantes ou co-processamentos são utilizadas para sanar essas dificuldades (SOARES et al., 2005a; QUSAJ et al., 2012; UPADHYAY et al., 2018; OH et al., 2019).

2.4.2.1 Granulação

Granulação pode ser definida como um processo de aglomeração de partículas resultando em grânulos originários da junção de inúmeras partículas, sem perder as propriedades químicas da partícula originária, sendo esta passível de ser identificada após aglomeração (MITTAL, 2016).

São inúmeras as razões para realizar a granulação, apesar de constituir uma etapa a mais, é bastante usada na produção de formas farmacêuticas sólidas, para melhorar as características de fluxo e compressão, permitindo a manipulação das partículas. Esta técnica traz vantagens ao processo de compressão por melhorar a homogeneidade da formulação, melhorar as propriedades de fluxo e compressibilidade, através da escolha dos adjuvantes para obter grânulos com as características adequadas para compressão, além de facilitar a dissolução devido ao aumento da porosidade dos grânulos (SOARES; PETROVICK, 1999; NORDSTRO; ALDERBORN, 2015; KHORASANI et al., 2016).

A granulação pode ser realizada por duas vias: via úmida ou via seca. A granulação por via úmida consiste em aspergir um líquido que se comporta como um aglutinante em um leito de pós. Na granulação por via seca o material particulado pode ser pré-compactado formando briquetes, ou o material pode passar por um rolo de compactação, sendo esta via preferida para produtos sensíveis a hidrólise ou que são totalmente solubilizados pelo aglutinante, dificultando a formação da massa pastosa, ou materiais sensíveis ao calor, necessário para secagem dos grânulos por

via úmida (NORDSTRO; ALDERBORN, 2015). Por outro lado, a granulação por via seca acarreta a perda da capacidade de deformação do material. Quando o leito de pós é compactado inicialmente com uma determinada força de compressão seu limite de deformação pode ser atingido, ou alcançar valores próximos a esse limite. Sendo necessário maior intensidade de força para promover mais deformação do material granulado, em comparação ao material particulado inicial (SOARES et al 2005b).

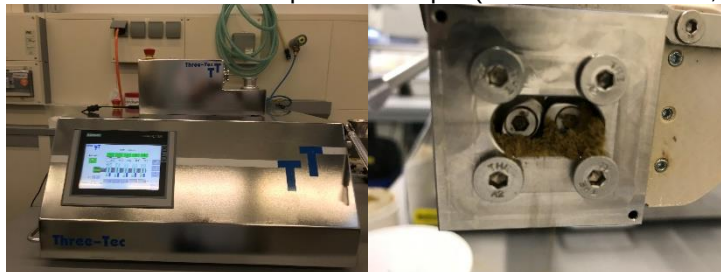
Devido as características do extrato seco vegetal como: complexidade química e elevada higroscopicidade, a granulação por via seca é preferível, apesar de alguns trabalhos utilizarem a granulação por via úmida de extratos vegetais como alternativa (SPANIOL et al., 2009; OWUSU et al., 2019).

Outra forma de realizar a granulação de uma mistura de pós é a granulação por extrusão. O método pode ser utilizado para melhorar a biodisponibilidade através da produção de dispersões sólidas, mas também pode ser utilizado para produção de formas de dosagem por via oral de liberação sustentada (PATIL; TIWARI; REPKA, 2016; FENG; ZHANG, 2018; DAVIS et al., 2018; EVANS et al., 2018). A utilização de técnicas como extrusão e esferonização são alternativas adequadas para eliminar problemas tecnológicos relacionados ao extrato seco vegetal, como elevada higroscopicidade e baixa propriedade de fluxo (BERINGHS et al., 2013). Adicionalmente, dispersões sólidas, produzidas com insumo vegetal, podem ser empregadas como ingrediente intermediário para produção de comprimidos, desde que sua composição inicial seja mantida (TANG et al., 2019).

Extrusores com parafusos são mais eficientes obtendo misturas homogêneas rapidamente, em grandes volumes, e permitindo escalonamento para produção industrial (Figura 6). Produzem grânulos em um processo contínuo, com a utilização apenas dessa técnica é possível aquecer, misturar, revestir e modelar o formato do grânulo, o qual é formado por dois tipos de misturas durante a extrusão: distributiva e dispersiva. A mistura distributiva envolve a divisão de acordo com o ponto de fusão, em seguida ocorre a recombinação, reduzindo o tamanho do material. Enquanto, na mistura dispersiva ocorre cisalhamento e alongamento favorecendo a solubilização de um componente em outro. Diferentes tipos de excipientes podem ser utilizados na granulação por fusão, os mais utilizados são os lipídios (ácidos graxos ou seu sal, ésteres de ácidos graxos, óleos hidrogenados ou ceras). Devido ao baixo ponto de fusão desses excipientes entre 50 a 80 °C, a extrusão por fusão é geralmente

realizada em temperaturas abaixo de 100 °C (FENG; ZHANG, 2018; KALLAKUNTA et al., 2019).

Figura 6 - ExMini-Extruder de parafuso duplo (Three-Tec® GmbH, Suíça).



Fonte: Autoria própria.

Entre as vantagens da utilização da extrusão destacam-se: incremento da compactabilidade de pós, originalmente baixa; além disso, os sistemas obtidos por extrusão apresentam menor porosidade e maior resistência ao esmagamento. Devido a aplicação de elevadas temperaturas, essa técnica pode levar a degradação de substâncias termossensíveis, tanto ativas como excipientes. Logo, a escolha adequada dos ingredientes e adequação das zonas de aquecimento, são as chaves para o sucesso da operação. Agentes plastificantes podem ser usados para diminuir a temperatura de transição vítrea e minimizar os efeitos da temperatura. No entanto, a quantidade desse agente deve ser ajustada para não dificultar a dissolução dos ingredientes ativos. Agentes lubrificantes também podem ser usados para facilitar o processo de extrusão, reduzindo o ponto de fusão do polímero. Monoestearato de glicerol é um bom exemplo de agente lubrificante (WALKER; ANDREWS; JONES, 2006; BOCHMANN et al., 2017; FENG; ZHANG, 2018; DAVIS et al., 2018; EVANS et al., 2018; KALLAKUNTA et al., 2019).

2.4.3.2 Excipientes

Além do método de produção, a escolha dos excipientes da formulação é uma etapa crítica no processo de produção de comprimidos, uma vez que, atributos de qualidade como a resistência do comprimido, tempo de desintegração e dissolução são dependentes das propriedades de deformação dos adjuvantes dentro da mistura. A completa compreensão das propriedades mecânicas dos excipientes é um fator significativo para garantir produtos de elevada qualidade obtidos por compressão. A utilização de excipientes com boas propriedades mecânicas é uma estratégia para

compensar as propriedades ruins do princípio ativo na mistura. Os excipientes devem ser inertes do ponto de vista farmacológico, porém são de grande importância para a produção de formas farmacêuticas sólidas como os comprimidos. Quando utilizados na quantidade e para as funções adequadas permitem a obtenção de comprimidos com atributos de qualidade requeridos (ROJAS; BUCKNER; KUMAR, 2012; THAPA et al., 2017; ZARMPI et al., 2017; CHAROO, 2019).

Frequentemente os extratos secos vegetais são utilizados como princípio ativo em formulações sólidas. Esses pós apresentam algumas limitações que dificultam sua utilização no processo de compressão, devido as propriedades de fluxo e compressão ruins, gerando comprimidos com baixa dureza, e dificuldade de solubilização dos marcadores, resultando em reduzida taxa de dissolução. A criteriosa seleção dos adjuvantes é uma etapa importante pois reflete nas características da mistura e dos compactos obtidos por compressão como dureza, tempo de desintegração, friabilidade e taxa de dissolução (ALI et al., 2019).

Os excipientes são categorizados de acordo com sua função na formulação em diluentes, deslizantes, lubrificantes e aglutinantes (ZARMPI et al., 2017).

Os diluentes são utilizados para ajustar a massa do comprimido, ajudando no enchimento da matriz. Devido a sua elevada concentração deve-se atentar para alguns riscos a utilização de determinados diluentes que possam influenciar negativamente a performance modificando as propriedades mecânicas e biofarmacêuticas da formulação. Podem ser materiais orgânicos ou inorgânicos, usualmente são utilizados lactose, manitol, celulose microcristalina e fosfato de cálcio (ZARMPI et al., 2017; BERARDI et al., 2018). A utilização de manitol como diluente, pode comprometer as qualidades do comprimido, pois este apresenta intensa fragmentação durante a compressão direta, resultando em comprimidos frágeis e quebradiços. No entanto, a diminuição do tamanho de partícula dos cristais de manitol pode diminuir sua limitação (fragmentação) melhorando a qualidade dos comprimidos obtidos. Por outro lado, a utilização de diluentes como celulose microcristalina em quantidade adequada pode incrementar propriedades importantes de qualidade, apesar do comprimido ter sofrido compressão com baixo nível de pressão de compressão, como a resistência a ruptura, determinado pelo teste de dureza (GOLCHERT; BINESA; CARMODY, 2013; KONER et al., 2015; NGUYEN et al., 2016; MORKHADE, 2017; ZARMPI et al., 2017; BERARDI et al., 2018).

Por estar em maior proporção na formulação o diluente pode interferir em parâmetros como a dureza que reflete a resistência do comprimido à manipulação durante sua validade em circunstância de transporte, armazenamento e distribuição. No entanto, elevada dureza pode impactar negativamente o tempo de desintegração, comprometendo a eficiência do comprimido por diminuir sua dissolução e consequente a biodisponibilidade (NARANG et al., 2017; SAVALE, 2018; BRASIL, 2019; MATJI et al., 2019).

Aglutinantes são geralmente usados na produção de comprimidos a fim de fornecer resistência mecânica aos grânulos ou comprimidos. Aglutinantes líquidos são utilizados para promover a granulação por via úmida, formando grânulos com boas propriedades de fluxo. Enquanto, aglutinantes secos são incorporados após a etapa de granulação ou na compressão direta facilitando a compactação e formação de comprimidos resistentes. Os aglutinantes mais utilizados são dissacarídeos, amido, celulosas e polímeros sintéticos como polivinilpirrolidona e polietilenoglicol (MORKHADE, 2017; ZARMPI et al., 2017).

Os lubrificantes são utilizados na produção de comprimidos melhorando a mistura dos componentes da formulação, diminuindo a fricção e coesão entre as partículas que dificultam o fluxo dos pós, afetando a compactação, preenchimento efetivo da matriz (uniformidade de conteúdo) e dureza do comprimido. Melhoram também a aderência dos pós a matriz a partir da criação de um filme entre as superfícies dos pós e da matriz, reduzindo a coesão entre as partículas e aderência as paredes da matriz. Os lubrificantes mais utilizados são estearatos (magnésio, cálcio e sódio), talco, ceras e lauril sulfato de sódio (ZARMPI et al., 2017). Lubrificantes são essenciais na produção de comprimidos, no entanto, sua utilização deve ser cautelosa, seu uso exacerbado pode resultar em problemas como tempo de desintegração prolongado, dissolução lenta e resistência mecânica reduzida. Foi verificado que dióxido de silício coloidal anula os efeitos deletérios do estearato de magnésio mantendo a lubrificação do sistema particulado, favorecendo a formação de ligações interparticulares que são necessárias a formação do compacto, resultando em maior resistência desses comprimidos (JONAT et al., 2005; PAUL; SUN, 2018).

Os desintegrantes são necessários para assegurar a completa liberação do princípio ativo através da desintegração da forma farmacêutica, passo inicial para a desagregação, dissolução e absorção do princípio ativo. Os desintegrantes promovem a destruição da forma farmacêutica por diferentes mecanismos, combinados ou não.

Primeiro ocorre a retenção de líquido através da adsorção pelos poros formados pelo próprio desintegrante, promovendo o inchaço do comprimido, causando a posterior fragmentação. A fragmentação pode ocorrer devido a deformação do desintegrante sob pressão e liberação de energia após reorganização da sua estrutura inicial modificada pela adsorção com a água. Os desintegrantes comumente usados nas formulações sólidas são amido, amido modificado, croscarmelose sódica, glicolato de amido sódico e crospovidona (ZARMPI et al., 2017; BERARDI et al., 2018).

A atuação do desintegrante é observada no teste de desintegração, o qual verifica a habilidade de destruição da forma farmacêutica em um meio líquido em determinado tempo (SAVALE, 2018, BRASIL, 2019). A mistura de extratos vegetais com sílica pode diminuir o tempo de desintegração dos comprimidos. Desejável para esse tipo de material que tem lenta desintegração e pobre solubilidade, essa diminuição é favorável principalmente para comprimidos que necessitam de rápida desintegração. A modificação no tempo de desintegração está relacionada ao tamanho da sílica e densidade. A mistura da sílica com o extrato aumenta a porosidade do comprimido, formando abundantes poros que facilitam a penetração da água, promovendo assim a desintegração do comprimido (LI et al., 2018).

Além do tipo e quantidade de excipiente utilizado na formulação, a combinação dos tamanhos de partícula destes, compatíveis ao tamanho de partícula do princípio ativo, é importante para a propriedade de fluxo da mistura. As propriedades de fluxo podem ser melhoradas quando adjuvantes são usados com função de revestimento, como nano-sílica hidrofílica ou hidrofóbica que pode melhorar as propriedades tecnológicas da mistura permitindo sua compactação direta, apesar da influência das características do princípio ativo (KUNNATH et al., 2018). Entretanto, novos adjuvantes têm sido desenvolvidos ou adjuvantes já conhecidos são co-processados para melhorar suas funcionalidades dentro da formulação (APEJI et al., 2017; EL-NABARAWI et al., 2018; APEJI et al., 2019).

Os desintegrantes atuam indiretamente no percentual de liberação da substância ativa ou marcador, devido a influência desses agentes em momentos prévios à solubilização: molhabilidade, solubilidade, tumefação e difusão. O tamanho da partícula, forma, e área superficial também são fatores importantes que afetam a taxa de dissolução (GNANANATH; NATARAJ; RAO, 2017; SAVALE, 2018; BRASIL, 2019).

A partir da determinação do método de produção e dos excipientes adequados, dificuldades na execução do controle de qualidade dos compactos obtidos podem ser enfrentadas. O principal deles é o teste *in vitro* de dissolução, onde pode ocorrer a formação de um sistema supersaturado, devido a composição complexa da droga vegetal e as propriedades do estado sólido do extrato seco podem contribuir para o surgimento de um sistema supersaturado. A escolha do marcador para delinear o teste de dissolução é fundamental, não apenas para saber a composição química do extrato, mas para obter uma substância que consiga ser determinada e quantificada pelo método empregado para estabelecer parâmetros de qualidade do comprimido (SELBY-PHAM et al., 2017; SANTANA et al., 2018).

O tempo de desintegração e a dureza são os atributos de qualidade mais críticos na produção de comprimidos utilizando material de origem vegetal. Comprimidos são mais convenientes, porém a utilização de extrato seco como insumo farmacêutico ativo necessita de altas doses para alcançar o efeito pretendido, e a elevada quantidade de extrato seco aumenta o tempo de desintegração e retarda a liberação do ativo (OH et al., 2019). Além disso, a não padronização dos insumos vegetais utilizados como princípio ativo causa variações no perfil de dissolução dos comprimidos. Estudos para caracterizar esses insumos quanto aos marcadores e desenvolver comprimidos com maior qualidade são necessários, bem como a adequação qualitativa e quantitativa dos excipientes que melhoram as propriedades de fluxo e compressão (OLIVEIRA et al., 2013; DISCH; DREWE; FRICKER, 2017).

Com o desenvolvimento de novas tecnologias e utilização de novos adjuvantes é possível melhorar as propriedades tecnológicas do extrato seco para se tornarem aptos ao processo de compressão (VISSER et al., 2017). Ademais a utilização de ferramentas estatísticas é de grande importância no desenvolvimento de formulações sólidas contendo princípio ativo vegetal (YOUNG-GUK et al., 2019).

2.4.3.3 Perfil compressional

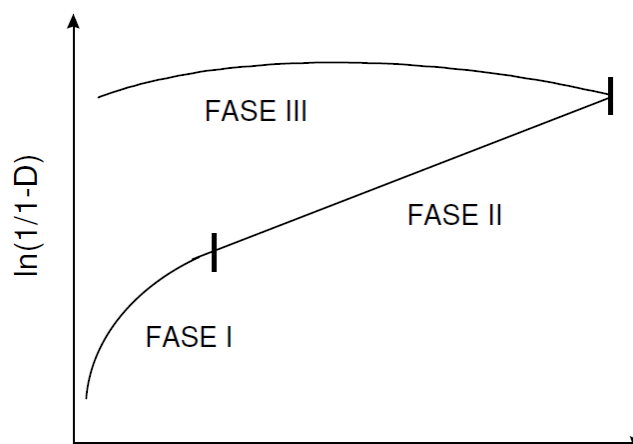
Outro parâmetro importante para o sucesso da formação do comprimido é o processo de deformação sofrido pelo sistema particulado durante a compressão. Durante a compressão as partículas de pós são pressionadas dentro da matriz por dois punções, um superior e outro inferior, ocorrendo transferência de energia, formando um compacto com baixa porosidade, elevada força mecânica e uma forma

geométrica bem definida. Nessa etapa, os pós podem se deformar de forma reversível (elástica) ou irreversível (plástica ou fragmentação) (SOARES; PETROVICK, 1999; LI et al., 2013; SKELBÆK-PEDERSEN et al., 2019).

Materiais de uso farmacêutico, frequentemente, apresentam mais de um mecanismo de deformação, sendo classificado pelo mecanismo de deformação predominante. Entre os mecanismos de deformação irreversíveis a deformação plástica oferece vantagens quando comparado à fragmentação, materiais que deformam plasticamente formam comprimidos com características adequadas de qualidade. O tipo de deformação sofrida relaciona-se com a intensidade da força aplicada e duração da aplicação, bem como as propriedades do material a ser comprimido como estrutura das partículas. Avaliar o mecanismo de deformação e a intensidade que este ocorre serve de subsídio para o desenvolvimento de formulações com quantidades de excipientes que supram as deficiências tecnológicas e mecânicas do princípio ativo (SOARES; PETROVICK, 1999; LI et al., 2013; CHANG; SUN, 2017; SNICK et al., 2018; SKELBÆK-PEDERSEN et al., 2019).

Vários modelos matemáticos foram desenvolvidos a fim de identificar as características mecânicas dos pós. Entre as equações mais utilizadas destacam-se a de Heckel e Kawakita. Apesar da equação de Heckel ser desenvolvida para avaliar o processo de densificação de pós metálicos durante aplicação de pressão, é uma das mais utilizadas para produtos farmacêuticos. A equação de Heckel considera que a redução da porosidade obedece a uma cinética de primeira ordem com a aplicação da pressão, sendo possível construir um gráfico com três regiões. A primeira região corresponde ao rearranjo das partículas sob baixo nível de pressão. Com um pequeno aumento da pressão surge a segunda região caracterizada pela porção linear do gráfico, em casos de materiais com mecanismo de deformação plástica. Quando a pressão máxima é exercida sob os pós presentes na matriz aparece a terceira, uma região de curvatura demonstrando a resistência do material à deformação plástica, essa resistência é influenciada pela recuperação elástica do material (Figura 7) (SOARES; PETROVICK, 1999; SUN; GRANT, 2001; NORDSTRÖM; KLEVAN; ALDERBORN, 2012; MAHMOODI et al., 2013; SKELBÆK-PEDERSEN et al., 2019; WÜNSCH et al., 2019).

Figura 7 - Representação esquemática do gráfico de Heckel.



Fonte: SOARES; PETROVICK, 1999.

Métodos experimentais que avaliam o processo de deformação dos pós são necessários para identificar os aspectos e fenômenos envolvidos na produção de comprimidos, principalmente quando são utilizados novos materiais, como os de origem vegetal, na formulação de comprimidos. Uma vez que, a estruturação do comprimido depende das propriedades mecânicas do material (ativo e excipientes) e do processo de produção (força, velocidade de aplicação e duração da força), a seleção qualitativa e quantitativa dos adjuvantes também caracteriza uma etapa importante para a qualidade do comprimido (SOARES et al., 2003; SUN, 2017; PAUL; SUN, 2017; REYNOLDS; CAMPBELL; ROBERTS, 2017; PERSSON; ALDERBORN, 2018; SKELBÆK-PEDERSEN et al., 2019).

O estado de aglomeração das partículas (particulado ou granulado) também podem modificar o comportamento mecânico do material sob aplicação de pressão. A granulação pode afetar o comportamento mecânico do material, como é o caso do extrato seco de *Maytenus ilicifolia* que deforma plasticamente com pequeno rearranjo particular, enquanto que os grânulos do mesmo material sofre intenso rearranjo devido a fragmentação e formação de novas ligações interparticulares quando baixo nível de pressão é aplicado; já com o aumento da pressão os grânulos deformam plasticamente (SOARES et al., 2005b).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Preparar produtos intermediários a partir do produto seco das folhas de *Spondias mombin*, e avaliar suas propriedades tecnológicas e antifúngica.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Coletar e caracterizar a matéria-prima vegetal (MPV) de *S. mombin*;
- Preparar e caracterizar soluções extrativas da MPV de *S. mombin*;
- Preparar e caracterizar produto secos por aspersão (PSA) a partir do extrato das folhas de *S. mombin*;
- Caracterizar o PSA por CCD e CLAE;
- Realizar o fracionamento do PSA de *S. mombin*;
- Avaliar o perfil compressional do PSA, GPSA, EPSA e ECPSA;
- Investigar a viabilidade de produção de comprimidos contendo elevado teor de PSA, GPSA, EPSA e ECPSA e caracterizar;
- Realizar avaliação da atividade antifúngica dos derivados extrato das folhas de *S. mombin*.

4 METODOLOGIA

4.1 COLETA E CARACTERIZAÇÃO DA MATÉRIA-PRIMA VEGETAL DE *S. mombin*

As folhas de *Spondias mombin* foram coletadas no município de Limoeiro/PE. A identificação da espécie foi realizada no herbário do Instituto Agronômico de Pernambuco (IPA-PE) e cadastrada no Sisgen obtendo número de identificação 90169 e cadastro A8C17C4, respectivamente. As folhas recém coletadas foram secas em estufa de circulação de ar (Lucadema[®]) durante 7 dias a temperatura de 40 °C, em seguida, trituradas em moinho de facas (tipo Willey, Tecnal[®]). Posteriormente, a droga vegetal foi caracterizada de acordo com os Métodos Gerais em Farmacognosia segundo a Farmacopeia Brasileira 6^a Ed. (BRASIL, 2019).

4.2 PREPARAÇÃO E CARATERIZAÇÃO DA SOLUÇÃO EXTRATIVA DAS FOLHAS DE *S. mombin*

As soluções extrativas foram preparadas conforme a otimização realizada por Machado (2018). Empregando o método de extração por turbólise (10%), com quatro ciclos de 30 segundos por quatro minutos de descanso. As soluções foram caracterizadas quanto densidade, pH e resíduo seco conforme descrito na FB 6 ed. (BRASIL, 2019).

4.3 SECAGEM POR ASPERSÃO E CARATERIZAÇÃO DO PRODUTO SECO DAS FOLHAS DE *S. mombin* (PSA)

As condições de secagem utilizadas foram baseadas na otimização realizada por Machado (2018): Temperatura de entrada: 140 °C, fluxo de alimentação: 0,6 L/h e vazão de ar: 40 L/min, com adição de 10% de dióxido de silício coloidal (Aerosil[®]) calculado para o teor de resíduo seco. O produto seco (PSA) foi caracterizado quanto suas propriedades tecnológicas.

4.4 HIDRÓLISE ÁCIDA DO PSA DE *S. mombin*

Cem miligramas do PSA foram pesados em balança analítica (AUW 220 Shimadzu®) e transferidos para um balão volumétrico de 50 mL, o volume foi ajustado com acetona, resultando em uma solução a 2 mg/mL. Esta solução foi integralmente transferida para um balão de fundo redondo com capacidade de 250 mL. Neste, foram acrescentados os seguintes reagentes (Química Moderna®, São Paulo, BR): 1,0 mL de ácido clorídrico (Pureza: 38%) e 0,5 mL de solução aquosa de metenamina a 0,5% (m/v).

A solução resultante foi mantida sob refluxo (85 °C) durante 30 min. Após decorrido o tempo, a solução a temperatura ambiente foi filtrada em algodão hidrófilo para balão volumétrico de 50 mL, e o volume aferido com acetona (RAMOS et al., 2017).

4.4.1 Cinética da Hidrólise Ácida

A cinética da hidrólise ácida foi realizada para o PSA de *S. mombin* da mesma forma que o tópico anterior (4.4). Retirando alíquotas de meio capilar após 5, 10, 15, 25, 45 e 60 minutos após o início da reação. A avaliação da eficiência do processo de hidrólise foi feita através da comparação do perfil químico de polifenóis do conteúdo dos capilares retirados, comparando com o extrato seco hidrolisado (ESH) obtido ao final dos 60 minutos e padrões de flavonoides (rutina e quercetina) e ácido clorogênico por cromatografia em camada delgada de alta eficiência (CCD-AE), descrita no tópico 4.6.1.

4.5 FRACIONAMENTO DO EXTRATO SECO POR ASPERSÃO DE *S. mombin*

O ESA foi dissolvido em água deionizada (1 mg para 10 mL) e particionado sete vezes, em funil de separação com capacidade de 250 mL, com 10 mL de hexano (Dinâmica®, São Paulo, Pureza: 98,8%). O resíduo aquoso resultante foi particionado doze vezes com acetato de etila (Dinâmica®, São Paulo, Pureza: 98,8%). O resíduo aquoso, a fração hexânica e a fração acetato de etila foram concentrados em

rotaevaporador (RV-10 Basic, Ika®), congelados em freezer e liofilizados (Liotop®) (BEZERRA et al., 2018).

4.6 CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DO PRODUTO SECO POR ASPERSÃO (PSA), EXTRATO SECO HIDROLISADO (ESH) E FRAÇÕES.

4.6.1 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

O PSA, ESH e frações hexânica (FH), acetato de etila (FAE) e aquosa após acetato (FAQ) foram preparados a 2 mg/mL em metanol. Os padrões utilizados: rutina (Sigma®), quercetina (Sigma®), ácido clorogênico (USP) e ácido elágico (Sigma®) foram preparados em metanol a 1 mg/mL. As amostras e os padrões foram aplicados manualmente com auxílio de capilar em placas cromatográficas de sílica gel 60 F254 (Merck®).

O sistema de eluição utilizado foi 90:5:5 (acetato de etila: ácido fórmico: água), após eluição as placas foram secas a temperatura ambiente e derivatizadas com natural reagente A (NEU, éster 2-etilamina ácido difenilboril, Sigma®), + polietilenoglicol 400 (PEG400) e fotografadas sob luz UV 365 com auxílio de Fotodocumentador (System®) com software UVP® e câmera fotográfica Canon® (Rebel T3, EOS 1100 D).

4.6.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

A caracterização e quantificação por CLAE foi conduzida pela preparação dos PSA, ESH e frações a 2 mg/mL, solubilizados em etanol 50% formando a solução mãe, desta foram preparadas outras soluções a 1 mg/mL em água ultrapura (Elga®). Os padrões: rutina, quercetina, ácido elágico (Sigma®) e ácido clorogênico (USP) foram preparados em concentrações de 10 µg/mL, 40 µg/mL, 30 µg/mL e 35 µg/mL, respectivamente, sendo rutina e quercetina preparados em metanol grau CLAE, 99,9% de pureza (Vetec®), ácido clorogênico preparado em metanol/água 50% metanol grau CLAE, 99,9% de pureza (Vetec®) e água ultrapura (Elga®), o ácido elágico foi preparado em metanol/água 3:2, desta solução foi retirado alíquota de 10 µl para obter a concentração de 30 µg/mL em metanol grau CLAE, 99,9% de pureza

(Vetec®). Em seguida foi realizada filtração através de filtro com 0,45 µm de abertura para vials de 2 mL para ser injetados no cromatógrafo.

O volume de injeção automática foi 20 µL em cromatógrafo (Ultimate 3000 Thermo Scientific®) equipado com bomba binária HPG3x00RS, auto amostrador ACC3000 e detector de arranjo de diodos (DAD) 3000RS. Foi realizado cromatografia em fase reversa, empregando coluna C₁₈ (Dionex®) (250 mm x 4,6 mm; 5 µm), acoplado a pré-coluna C₁₈ (3 mm x 4 mm; 3,9 µm). A fase móvel utilizada foi água ultrapura (Elga®) (solvente A) e metanol grau CLAE, 99,9% de pureza (Vetec®) (solvente B) ambos acidificados com 0,05% de ácido trifluoroacético (Vetec®), o método empregado para *S. mombin* pode ser visualizado na tabela 1 abaixo.

Tabela 1 - Método cromatográfico para doseamento de polifenóis em PSA-Sm por CLAE.

Tempo (min)	%B
0,0	20,0
10,0	30,0
24,0	40,0
30,0	75,0
34,0	15,0
37,0	15,0

Fonte: Autoria própria.

O software utilizado foi Chromeleon® e a detecção foi realizada em 210, 254, 270 e 350 nm. A identificação dos picos foi realizada através de comparação entre os tempos de retenção e espectros de varredura com substâncias padrão.

4.7 GRANULAÇÃO DO EXTRATO SECO POR ASPERSÃO

4.7.1 Granulação por via seca (GPSA)

Para obter grânulos por pré-compactação o PSA de *S. mombin* foi inicialmente pré-compactado em briquetes. Para tanto, foi preparada uma mistura com PSA, estearato de magnésio (2% m/m) e dióxido de silício coloidal (Aerosil® 200 Pharma) (1 %, m/m), após tamisação prévia de todos os componentes. O processo de mistura

foi realizado em misturador tipo Turbula® (Willy, Suíça) durante 5 minutos a 50 rpm. Em seguida a mistura foi submetida à compactação em simulador pneumático excêntrico (FlexiTab®, Alemanha), munido de punções planos e circulares com 24 mm de diâmetro. Os compactos foram produzidos sob força de compressão de 20 kN e em seguida os briquetes foram fragmentados manualmente com auxílio de pistilo e gral.

4.7.2 Extrusão (EPSA e ECPSA)

Os extrusados foram obtidos através de Mini-Extrusora de parafuso duplo (Three-Tec® GmbH, Suíça) com cinco zonas de aquecimento estabelecidas pelo ponto de fusão dos polímeros utilizados, com rotação dos parafusos de 50 rpm, e sob as condições experimentais descritas na tabela 2. O PSA foi misturado com os polímeros a 20% em misturador tipo Turbula® (Willy, Suíça) durante 5 minutos a 50 rpm com polietilenoglicol 6000 Rotipurane® (Roth), Compritol® 888 ATO (Gattefossé, França), separadamente.

Tabela 2 - Condições experimentais para produção de extrusados de *S. mombin*.

Polímero	Zonas de Aquecimento (°C)		Código Produto
	1 ^a	2 ^a - 4 ^a	
PEG-6000	35	55-35	EPSA
COMPRITOL	65	85-65	ECPSA

Fonte: Autoria própria.

4.8 PRODUÇÃO DE COMPRIMIDOS DE *S. mombin*

Os comprimidos de *S. mombin* foram preparados empregando: o produto seco (PSA), o granulado seco (GPSA) e os extrusados (EPSA e ECPSA) nas formulações descritas na tabela 3.

Tabela 3 - Formulações para obtenção de comprimidos contendo produtos de *S. mombin*.

Mistura contendo PSA	
Ingredientes	Proporção (% m/m)
PSA	40,0/ 50,0*/ 60,0
Estearato de magnésio	2,0*
Ac-Di-Sol	5,0*
MCC/TCC*	52,0/ 42,0*/ 32,0
Mistura contendo Grânulos	
Ingredientes	Proporção (% m/m)
GPSA/EPsA/ECPSA	50,0*
Estearato de magnésio	2,0*
Ac-Di-Sol	5,0*
MCC/TCC*	42,0*

Fonte: Autoria própria.

Onde: PSA: produto seco por aspersão; Ac-Di-Sol: croscarmelose sódica; MCC: celulose microcristalina; TCC: citrato tricálcico; GPSA: grânulo flexitab; EPSA: extrusado com polietilenglicol 6000; ECPSA: extrusado com compritol.

*proporções utilizadas para obter comprimidos com TCC.

As formulações foram submetidas a compressão em máquina de comprimir excêntrica StylOne® Classic 105 ML (Meldelpharm, França). Sob pressões de compressão de 50 MPa, 100 MPa, 150 MPa e 250 MPa. Com punções de faces planas e lisas com oito milímetros de diâmetro (Magnescale Co., Japão; punção superior: DK812R5, punção inferior: DK25PR5). Para produção de compactos de 200 mg com 10 milímetros de diâmetro e 2 milímetros de altura, a partir do enchimento manual da matriz. Após fabricação, os compactos obtidos foram reservados para posterior caracterização.

4.9 AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA DO PSA E GRÂNULOS DE *S. mombin*

A avaliação microscópica do PSA e grânulos (GPSA, EPSA ou ECPSA) foi realizada por microscopia eletrônica de varredura (Tescan® Vega 3) acoplado a detector de elétrons retroespalhados e secundários, sob aumento de 3000x e 10000x. As amostras foram previamente preparadas, através da pulverização em dupla fita de carbono e metalização com ouro sob vácuo (Denton Vacuum, Desk-V). As imagens foram obtidas através do software do próprio microscópio Tescan.

4.10 AVALIAÇÃO DO PERFIL COMPRESSIONAL DO PSA, GRÂNULOS (GPSA, EPSA E ECPSA) E FORMULAÇÕES DE *S. mombin*

Antes da análise compressional a densidade real do PSA, dos grânulos e das formulações foi mensurada em picnômetro de hélio (AccuPyc® 1330, Micromeritics Instrument Corp., USA).

O PSA, grânulos e formulações foram submetidos a compressão em máquina de comprimir excêntrica StylOne® Classic 105 ML (Meldelpharm, França), instrumentada com quatro transdutores externos (Romaco Kilian, Alemanha) que medem o deslocamento dos punções de face plana com oito milímetros de diâmetro (Magnescale Co., Japão; punção superior: DK812R5, punção inferior: DK25PR5).

A compressão foi realizada com lubrificação prévia da matriz com estearato de magnésio e enchimento manual. Foram utilizadas quatro pressões de compressão (50, 100, 150 e 250 MPa). A densidade relativa dos comprimidos, diretamente comprimidos, foi determinada medindo a espessura do comprimido durante a compressão usando os dados de deslocamento dos transdutores externos. A aquisição dos dados dos transdutores de deslocamento externos foi realizada com auxílio do software Entwicklung DAQ4SPP (Mathias Hucke, Alemanha). As curvas de Heckel foram construídas pelo Excel (Microsoft® EUA).

Os dados obtidos também foram utilizados para gerar gráficos de tabletabilidade, compressibilidade e compactabilidade. Além de calcular a recuperação elástica dentro da matriz. A recuperação elástica fora da matriz foi calculada pela diferença entre a altura do comprimido no momento da aplicação de pressão e a altura do comprimido após 24 horas (HAGELSTEIN; GERHART; WAGNER, 2018).

4.11 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPRIMIDOS DE *S. mombin*

Os comprimidos foram caracterizados quanto dureza (FB 6° Ed, 5.1.3.1, 2019) conduzido com durômetro (Erweka TBH-30). O teste de desintegração foi realizado de acordo com preconizado pela FB 6° Ed. (5.1.4.1), para comprimidos não revestido, com desintegrador Erweka ZT 72, o teste foi realizado com água deionizada a temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$. O perfil de dissolução foi realizado com auxílio de dissolutor (Erweka, mod. DT 72X), com aparato 2 (USP, 2018), com 900 mL de meio

de dissolução composto por solução aquosa acidificada a 0,1 M HCl (Êxodo, pureza: 37%) a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ e agitação de 75 rpm. Retirando alíquotas de 5 mL durante os tempos 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90 e 120 minutos, o mesmo volume de meio foi repostado a cada alíquota retirada. As amostras foram filtradas em membrana com 0,45 μm de abertura para vials de 2 mL para ser injetados no cromatógrafo. Realizando a quantificação dos marcadores de acordo com o tópico 4.6.2.

Para verificar a quantidade real de marcadores no PSA, análises por CLAE de soluções preparadas a partir da dissolução do PSA no meio de dissolução foram empregadas nas concentrações equivalentes encontradas nas formulações. Para este propósito, uma solução mãe de 1 mg/mL foi preparada no meio de dissolução (HCl 0,1 M). Destas foram removidas alíquotas do balão volumétrico de 25 mL para obter soluções diluídas de 0,088 mg/mL, 0,111 mg/mL, 0,133 mg/mL e 0,084 mg/mL correspondendo às formulações PSA 40%, PSA e GPSA 50%, PSA 60% e EPSA e ECPSA, respectivamente. Estas concentrações foram calculadas em relação ao peso do extrato seco nas formulações e ao volume do meio nas cubas de dissolução (900 mL). Eles foram analisados por CLAE obtendo as concentrações equivalentes aos marcadores ácido elágico (AE), ácido clorogênico (CA) e rutina (RUT).

Os marcadores foram quantificados usando a equação obtida das curvas de calibração para cada marcador (Tabela 4).

Tabela 4 - Dados das curvas de calibração dos padrões.

Padrão	Equação da reta	R²
EA	$y = 4,842x - 5,3215$	0,9979
CA	$y = 2,0888x + 0,0348$	0,9999
Rut	$y = 0,7879x - 0,1445$	0,9998

Fonte: Autoria própria.

Onde: EA: ácido elágico; CA: ácido clorogênico; Rut: rutina, R²: Coeficiente de correlação.

4.12 ATIVIDADE ANTIFÚNGICA

A atividade antifúngica foi realizada para o PSA, ESH, FAE, FH, FAQ e grânulos ECPSA e EPSA frente a cinco cepas de referência: *Candida krusei* (ATCC 6258), *Candida parapsilosis* (ATCC 22019), *Candida albicans* (ATCC 90028), *Candida glabrata* (ATCC 2001), e, *Candida tropicalis* (ATCC 750). As cepas foram preparadas

em ágar Sabouraud, incubadas a 35°C por 48 horas e a partir desse repique foram preparados os inóculos.

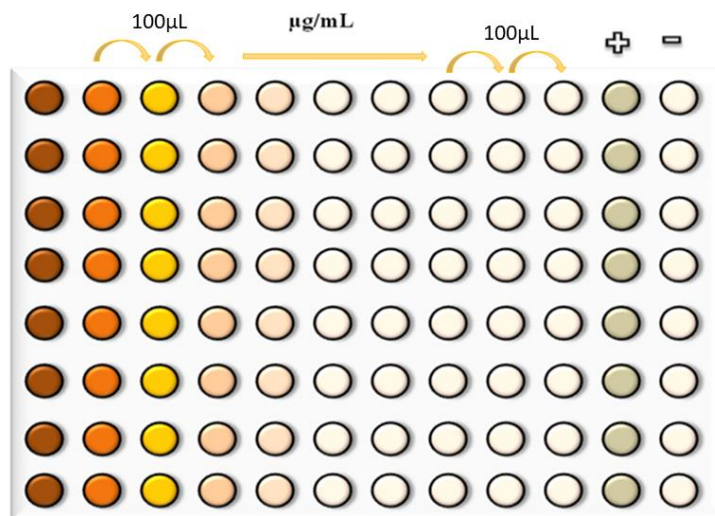
O inóculo de cada cepa foi preparado retirando uma pequena alçada da placa para tubo Falcon contendo solução salina estéril, homogeneizado em vórtex e a transmitância ajustada para $90\% \pm 2$ em 530 nm e espectrofotômetro (AJX-1900 Micronal®). Do inóculo foram preparadas a primeira diluição 1:50 em solução salina, desta foi preparada a segunda diluição 1:20 em meio de cultura caldo Sabouraud (Merck®, Alemanha). A segunda diluição foi utilizada para conduzir a CIM.

As amostras do PSA, grânulos, ESH e frações foram preparadas a 1 mg/mL em DMSO 10%. Mas para o cálculo da concentração inibitória e fungicida foi considerado a concentração do PSA presente nos grânulos de complitol e PEG, que corresponde a 80%.

4.12.1 Concentração Inibitória Mínima

O ensaio de susceptibilidade e determinação da CIM foi realizado através de microdiluição em caldo Sabouraud, de acordo com os critérios do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2017). Em microplaca de 96 poços foram adicionados 100 µL de caldo Sabouraud nas colunas de 2 a 12. Nas colunas 1 e 2 foram adicionados 100 µL do extrato. Em seguida, foi realizada diluição seriada da coluna 2 até a coluna 10, descartando os últimos 100 µL restantes na coluna 10. Logo após foram adicionados 100 µL do inóculo na coluna 2 até coluna 11. A coluna 11 e 12, portanto, representaram o controle positivo e o controle negativo, respectivamente, como demonstrado na figura 8. As microplacas foram incubadas a 35 °C por 48 horas até realização e observadas, pela ausência ou presença de crescimento, e modificação da cor rósea para azul após incubação de 3 horas, desenvolvida após adição de 20 µL de solução a 0,02 mg/mL de resazurina (Sigma-Aldrich®, EUA) e realização da avaliação da CFM.

Figura 8 - Configuração das microplacas utilizadas para desenvolvimento da CIM.



Fonte: Autoria própria.

Onde: (+): controle positivo; (-): controle negativo.

4.12.2 Concentração Fungicida Mínima

A avaliação da CFM foi realizada após o período de incubação das microplacas, através do semeio dos poços da microplaca para placa de Petri contendo ágar Sabouraud, e incubação dessas placas a 35 °C por 24 horas. Foi considerada CFM aquela concentração que não foi observado crescimento (FERREIRA et al., 2013).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO QUÍMICA DO MATERIAL VEGETAL

As folhas pulverizadas foram consideradas aptas para utilização, de acordo com os métodos gerais em Farmacognosia para controle de qualidade de matéria prima vegetal presentes na Farmacopeia Brasileira 6 Ed (2019). Os resultados para os testes de perda por dessecação, determinação do teor de cinzas, determinação de matéria estranha e teor de extrativos da matéria prima vegetal podem ser observados na tabela 5.

Tabela 5 - Caracterização físico-química das folhas de *S. mombin*.

Ensaio	Média ± DP (DPR%)	Limites Farmacopeicos
Umidade	13,05% ± 0,3455 (2,64%)	8,0 –14,0%
Cinzas	5,88% ± 0,0258 (0,44%)	8,0%
Matéria estranha	0,01% ± 0,0030 (10,19%)	< 2,0%
Teor de extrativos	7,45% ± 0,0720 (0,97%)	-

Fonte: Autoria própria.

Onde: DP: desvio padrão; DPR: desvio padrão relativo.

Na Farmacopeia Brasileira não há monografia referente à espécie estudada, dessa forma, foram considerados os valores de referência dos métodos gerais em Farmacognosia presentes na Farmacopeia Brasileira 6ª edição. Considerando esses valores, todos os parâmetros estudados para as folhas de *S. mombin* apresentaram-se dentro do preconizado.

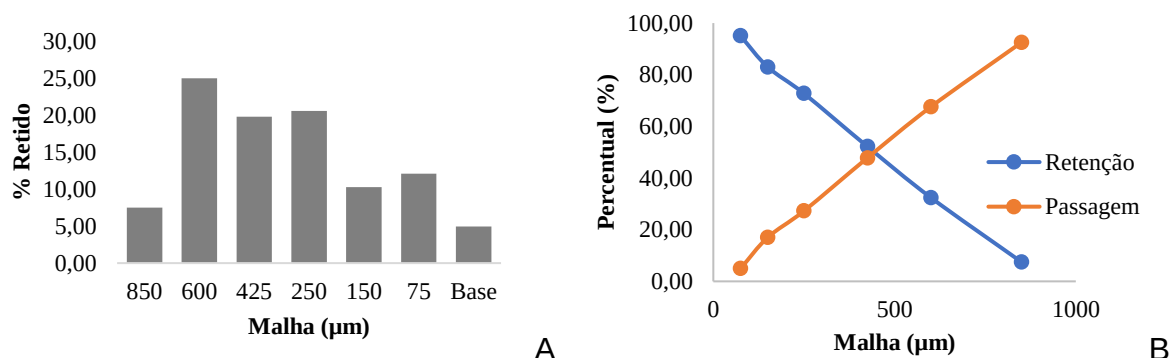
Os ensaios de caracterização buscam avaliar a qualidade do material vegetal, bem como a sua autenticidade, através de testes como cinzas, que verifica a quantidade de material inorgânico presente; perfil cromatográfico dos metabólitos e teor de extrativos, que avaliam os constituintes químicos presentes na matéria prima vegetal (SRIVASTAVA; MISRA, 2018).

A determinação de material estranho refere-se à qualidade da coleta e armazenamento do material. Como as folhas de *S. mombin* foram coletadas e preparadas manualmente, tanto a coleta como a seleção foram realizadas com cautela, resultando em pequeno percentual de material estranho (SIMÕES et al., 2017).

O teor de água representa um parâmetro importante, que afeta tanto a estabilidade química como operações posteriores, como a extração. O teor de umidade das folhas pulverizadas de *S. mombin* apesar de estar abaixo do preconizado, ainda assim foi elevado para folhas. Este resultado pode ter sido alcançado devido a quantidade de material depositado na estufa, resultando na diminuição da eficiência da circulação de ar interferindo na secagem homogênea das folhas de *S. mombin*. Desta forma, observar a capacidade do equipamento de secagem é um ponto importante para evitar ineficiência do processo de secagem para atender o valor preconizado e minimizar o risco de ocorrência de reações de hidrólise de seus constituintes, e proliferação microbiana durante o tempo de armazenamento. A interferência da água na partícula durante o processo de extração é verificada pela dificuldade de difusão dos compostos solubilizados pelo solvente (MARTINS et al., 2017; SIMÕES et al., 2017; SRIVASTAVA; MISRA, 2018).

Outra análise fundamental para obtenção de produtos vegetais é a avaliação granulométrica. O tamanho de partícula está associado a operação de extração, visto que, menor tamanho de partícula implica em maior área superficial, resultando em maior contato com o solvente que penetrará nas organelas vegetais causando maior solubilização e lixiviação dos compostos, favorecendo o rendimento da extração. No entanto, quando as partículas são muito finas acarreta prejuízo a extração, devido a elevada energia superficial da partícula, gerada pelo processo de cominuição, e durante a filtração pela saturação dos poros do filtro causada pelo tamanho reduzido da partícula (MA; MU, 2016; MARTINS et al, 2017; MARTINS; SOUZA; FREITAS, 2017; MELO et al., 2017; HUANG; LI; WANG, 2018).

A análise granulométrica das folhas pulverizadas de *S. mombin* revelou que as partículas ficaram retidas entre os tamises com abertura nominal de malha 600-425 μm . O percentual de retenção é apresentado na figura 9 (A). O tamanho médio das partículas foi de $445 \pm 2,15 \mu\text{m}$, visualizado através das curvas retenção e passagem na figura 9 (B), sendo classificado como pó moderadamente grosso (BRASIL, 2019). A caracterização do tamanho de partícula de *S. mombin* permite padronizar mais um parâmetro para tornar o processo de extração mais reprodutível (MAKANJUOLA, 2017; YULIANI et al., 2019).

Figura 9 - Percentual de retenção e passagem das folhas de *S. mombin*.

A
Fonte: Autoria própria.

B

5.2 OBTENÇÃO DA SOLUÇÃO EXTRATIVA DAS FOLHAS DE *S. mombin*

De acordo com Machado (2018), as melhores condições para preparação de soluções extrativas das folhas de *S. mombin* foram estabelecidas empregando 10 g da droga vegetal e 80% (v/v) de etanol como solvente extrativo, ajustes que favoreceram maiores respostas para parâmetros interessantes como eficiência extrativa e teor de polifenóis totais, além do o teor dos marcadores majoritários como ácido elágico. A caracterização da solução extrativa obtida aplicando as condições otimizadas esta apresentada na tabela 6.

Tabela 6 - Caracterização da solução extrativa de *Spondias mombin*.

Ensaio	Média	DP	DPR (%)
RS (%)	2,53	0,04	1,81
TPT (%)	20,54	0,08	0,40
EA (mg%)	1,09	0,02	2,29
ρ	0,87	0,01	1,14
pH	3,84	0,01	0,26

Fonte: Autoria própria.

Onde: RS: resíduo seco; TPT: teor de polifenóis totais; EA: ácido elágico; ρ : densidade; DP: desvio padrão; DPR: desvio padrão relativo.

Adicionalmente, além da obtenção da solução extrativa, estratégias para conservação desses extratos devem ser desenvolvidas e aplicadas para obter produtos facilmente manipuláveis, reprodutíveis e com maior estabilidade físico-química e microbiológica, dessa forma a etapa de secagem torna-se necessária, bem

como sua otimização buscando obter elevado rendimento, e propriedades tecnológicas compatíveis ao uso pretendido.

5.3 PROCESSO DE SECAGEM POR ASPERSÃO

O processo de secagem por aspersão também foi otimizado em trabalho anterior, juntamente com a avaliação do adjuvante de secagem (MACHADO, 2018). Utilizando as condições otimizadas por Machado (2018) evidenciou que a adição de 10% de dióxido de silício coloidal (DSC) conferiu aos produtos secos adequada umidade residual ($3,71\% \pm 0,09\%$), menor que 5%, característica desejável para manter a estabilidade física e química dos pós (BACCARIN et al., 2016). No que pesem as diversas melhorias observadas, o sistema particulado obtido ainda apresentou limitações tecnológicas (Tabela 7), devido sua baixa densidade, evidenciando a dificuldade de acomodação do extrato, que pode repercutir negativamente durante o enchimento da matriz, dificultando a obtenção de comprimidos por compressão direta e necessitando de etapas a mais como granulação (RODRIGEZ et al., 2019).

Tabela 7 - Caracterização do produto seco por aspersão obtidos da solução extrativa de *S. mombin*.

	R (%)	pb (g/cm³)	pc (g/cm³)	FHa	IC (%)	α (°)
PSA	44,66 (0,07)	0,307 (0,01)	0,383 (0,09)	1,25 (0,07)	19,82 (4,60)	14,66 (1,52)

Fonte: Autoria própria.

Onde: PSA: produto seco por aspersão; R: rendimento; pb: densidade bruta; pc: densidade compactada; FHa: fator de Hausner; IC: índice de Carr; α: ângulo de repouso.

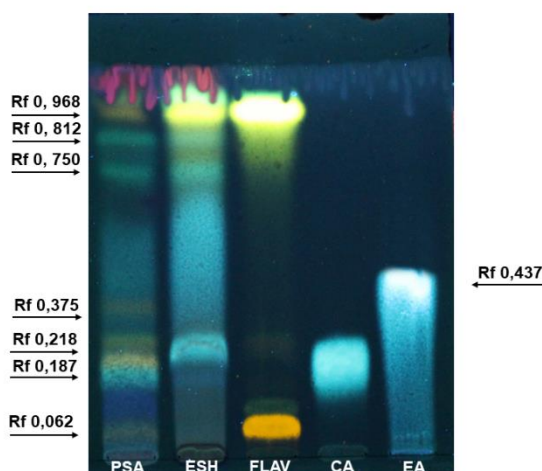
Os dados foram expressos como média (desvio padrão relativo).

5.4 CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DO PSA E FRAÇÕES DE *S. mombin*

A caracterização química através de técnicas cromatográficas permitiu verificar a presença de compostos fenólicos no PSA de *S. mombin* (Figuras 10 e 11).

A presença de compostos fenólicos nas folhas de *S. mombin* é bem relatada na literatura, principalmente correlacionando com as atividades anti-inflamatória e antioxidante, além de atividades antimicrobiana, gastroprotetora e ansiolítica (CABRAL et al., 2016; BRITO et al., 2018; SAMEH et al., 2018; SAMPAIO et al., 2018; SOARES et al., 2018).

Figura 10 - Perfil químico para polifenóis do PSA de *S. mombin* obtido por CCD.



Fonte: Autoria própria.

Onde: PSA: extrato seco por aspersão; ESH: extrato seco hidrolisado; FLAV: padrões de flavonoides (rutina e quercetina); CA: ácido clorogênico; EA: ácido elágico.

As cores (laranja, amarelo, azul e esverdeadas) das bandas evidenciadas no PSA sugerem a presença de compostos fenólicos da classe dos flavonoides (bandas amarelas e alaranjadas), derivados cinâmicos (bandas azuladas) e ácido elágico (bandas azul-esverdeadas), pois são cores características dessas classes após a revelação da placa cromatográfica com NEU (WAGNER; BLADT, 2001). Como pode ser observado na coloração das bandas referentes aos padrões de rutina (Rf 0,062), quercetina (Rf 0,968), ácido clorogênico (Rf 0,187) e ácido elágico (Rf 0,437). Em comparação dos fatores de retenção das bandas da amostra e dos padrões (rutina, quercetina e ácido clorogênico) (Figura 10) foi possível inferir sobre a presença de compostos fenólicos da classe dos flavonoides e derivados cinâmicos no PSA e no ESH, modificando o tipo de flavonoide presente nessas duas amostras. Além disso, foram evidenciadas bandas esverdeadas características de derivados do ácido elágico (Rf: 0,750; 0,812).

No PSA foi possível visualizar uma banda com Rf 0,062 e coloração igual a banda correspondente ao padrão rutina. Outra banda com Rf 0,218 e 0,375 pôde ser percebida sugerindo a presença de outros flavonoides devido a coloração amarelo alaranjada, porém não correspondia a nenhum Rf dos padrões comparados, denominado, portanto, de FLAV 2 e FLAV 3. Além da banda com Rf 0,968 referente ao padrão quercetina pôde ser visualizada no PSA e única banda visualizada no ESH. A modificação dos Rfs observados para os diferentes compostos de flavonoides

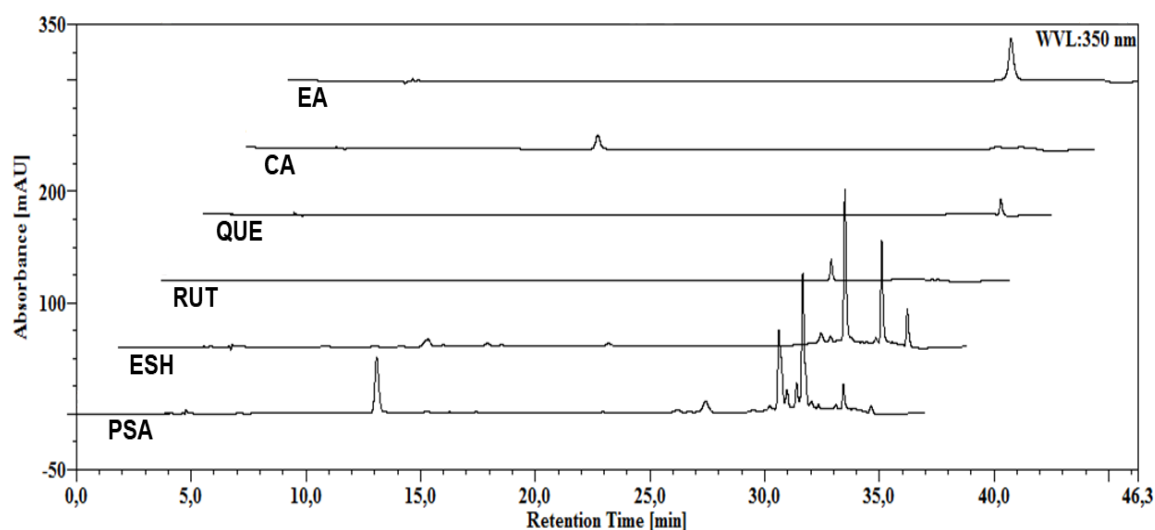
resultada da configuração do experimento, devido a fase móvel e fase estacionária utilizada. Substâncias menos polares como quercetina tem maior afinidade pela fase móvel aumentando a distância percorrida, enquanto substâncias mais polares, devido a presença de açúcar na molécula, ficam retidas com menor R_f , como observado para a banda de rutina no padrão e no PSA e o FLAV 2 no PSA (SHARMA; JANMEDA, 2017; ARORA; ITANKAR, 2018; BEZERRA et al., 2018).

O cromatograma também permitiu observar que o processo de hidrólise não proporcionou alterações na constituição química dos derivados cinâmicos e derivados do ácido elágico, conforme a ocorrência das mesmas bandas azuladas e esverdeadas com R_f s 0,187; 0,750; 0,812, presentes tanto no PSA quanto no ESH.

Considerando a análise por cromatografia líquida, comparação entre os espectros de absorção dos picos presentes nos cromatogramas do PSA, do ESH e dos padrões (figura 11), confirma os achados sugeridos por CCD de que no PSA de *S. mombin* apresenta ácido clorogênico (t_R : 13,0 min), rutina (t_R : 30,8 min), FLAV 2 (t_R : 31,0), ácido elágico (t_R : 32,0 min) e quercetina (34,5 min), enquanto que o ESH apresenta perfil cromatográfico semelhante ao PSA, a não ser pelas ausências de rutina e de FLAV 2 (Figura 11). Além disso, foi possível visualizar a conversão da rutina e do FLAV 2 em quercetina, porém houve surgimento de outro pico com espectro de absorção característico de flavonoide com t_R : 33 min após o processo de hidrólise ácida.

O processo de hidrólise permitiu verificar a composição dos flavonoides (rutina e FLAV 2) quanto a presença de ligações O-glicosídicas, presentes no PSA de *Spondias mombin*. Concluindo que a conversão destes flavonoides em aglicona (quercetina) ocorreu porque as ligações entre as agliconas e os açúcares eram do tipo O-glicosiladas. Com a presença desse tipo de ligação nos flavonoides presentes no PSA de *S. mombin* pode ocorrer conversão dos heterosídeos para agliconas livres, e essa transformação por sua vez pode acarretar em modificações na propriedade biológica do produto final, sendo portanto, necessário avaliar os impactos dessa conversão frente a eficácia do produto vegetal (RAMOS et al., 2017; AN et al., 2019; JIANG et al., 2019; WANG et al., 2019).

Figura 11 - Perfil químico para polifenóis presentes no PSA de *S. mombin* obtido por CLAE.



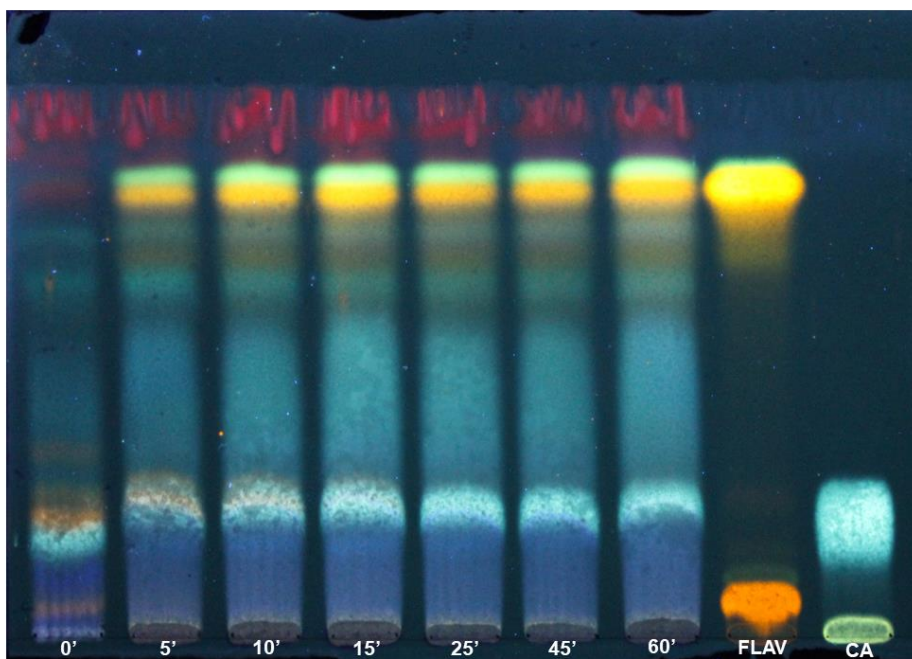
Fonte: Autoria própria.

Onde: PSA: extrato seco por aspersão; ESH: extrato seco hidrolisado; RUT: rutina; QUE: quercetina; EA: ácido elágico; CA: ácido clorogênico.

A presença do açúcar na molécula do flavonoide pode resultar em modificação de suas propriedades físicas e químicas, estas por sua vez, podem influenciar o comportamento desses compostos em métodos de análises como quantificação, dissolução e modificação na atividade biológica. Ademais a presença de rutina no PSA de *S. mombin* pode ser utilizado como parâmetro de estabilidade desse produto, uma vez que, esse flavonoide glicosilado está presente de forma natural na espécie e pode ser convertido em quercetina, através de processos físicos e químicos como aquecimento e/ou hidrólise ácida, sugerindo a degradação da rutina no PSA sob condições extremas (ABBAS et al., 2017; TU et al., 2017; BAKASATAE et al., 2018; SATI et al., 2019).

A eficiência da hidrólise foi monitorada através da cinética revelada por cromatografia em camada delgada das alíquotas retiradas em determinados intervalos (5' a 60') comparadas com o ESH obtido ao final do processo (Figura 12), levando a considerar que apesar do tempo estabelecido na metodologia ser 30 minutos em 25 minutos o processo de hidrólise foi concluído (RAMOS et al., 2017; TOLOSA et al., 2018).

Figura 12 - Cinética da hidrólise ácida do PSA de *S. mombin* obtido por CCD.

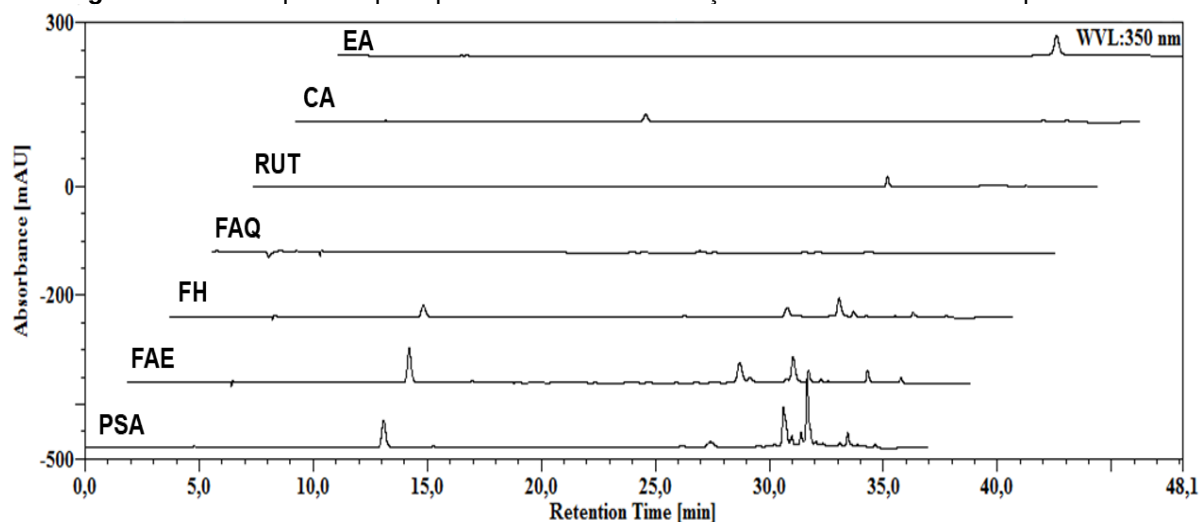


Fonte: Autoria própria.

Onde: ESH: extrato seco hidrolisado; FLAV: padrões de flavonoides (rutina e quercetina); CA: ácido clorogênico

Em razão da composição dos polifenóis presentes no PSA de *S. mombin*, a operação de fracionamento foi realizada para obtenção de frações com maior teor dos compostos de interesse e os dados mostraram que componentes como ácido clorogênico, ácido elágico e rutina (tr: 13 min; tr: 32 min; tr: 30,8 min, respectivamente) apresentaram maior afinidade por solventes de média e baixa polaridade, como acetato de etila e hexano (Figura 13). De maneira que não foi verificada presença quantificável desses compostos no resíduo aquoso (FAQ) da partição. Uma vez que, compostos fenólicos são moléculas polares, porém não tão polar como a água, solubilizando em solventes menos polares como o acetato de etila (BHUTTO et al., 2018; CARVALHO et al., 2018; BEHBEHANI et al., 2019; CHEN et al., 2019; OZDAL et al., 2019; XU et al., 2019).

Figura 13 - Perfil químico para polifenóis do PSA e frações de *S. mombin* obtido por CLAE.



Fonte: Autoria própria.

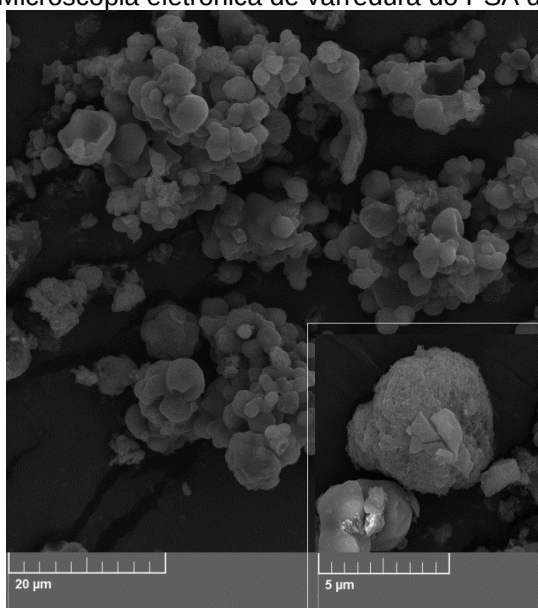
Onde: PSA: produto seco por aspersão; FAQ: fração aquosa; FAE: fração acetato de etila; FH: fração hexano; CA: ácido clorogênico; RUT: rutina; EA: ácido elágico.

5.5 ESTUDO DO PERFIL COMPRESSIONAL

5.5.1 Caracterização microscópica do PSA, GPSA, EPSA e ECPSA

A análise por MEV com aumento de 10.000 e 3.000x mostrou que as partículas de PSA são esféricas e alongadas com superfície rugosa e com tamanho médio de partícula de $3,44 \pm 0,64 \mu\text{m}$ (Figura 14).

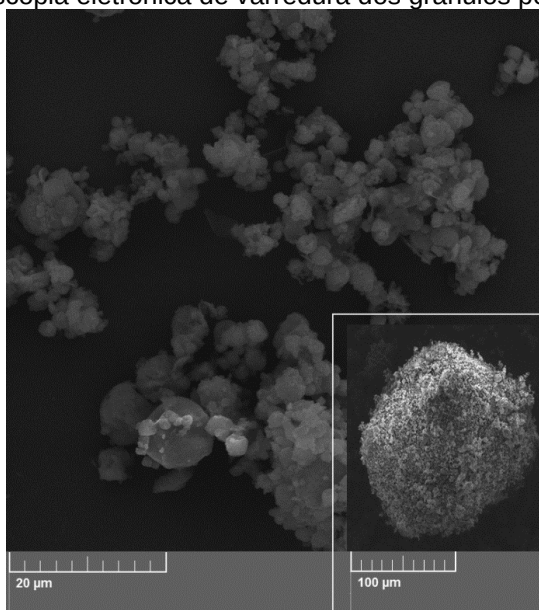
Figura 14 - Microscopia eletrônica de varredura do PSA de *S. mombin*.



Fonte: Autoria própria.

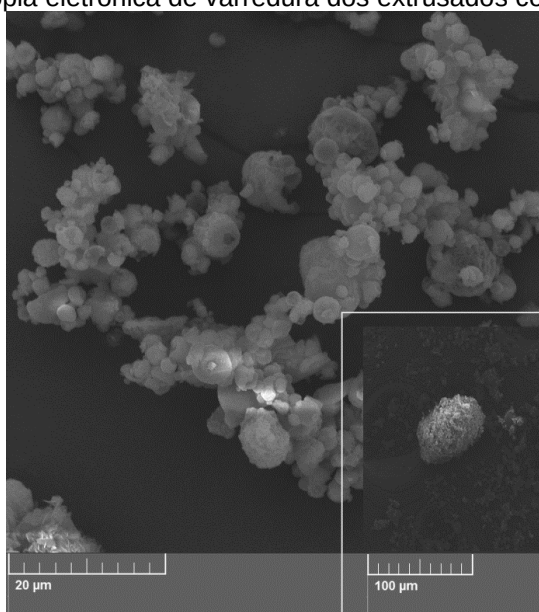
Os grânulos apresentaram morfologia irregular e levemente esféricas. O GPSA com tamanho médio de $159,23 \pm 111,58 \mu\text{m}$ (Figura 15), e grânulos obtidos por extrusão com PEG 6000 (EPSA) e compritol (ECPSA) com tamanhos médios de $128,69 \pm 30,00 \mu\text{m}$ (Figura 16) e $311,47 \pm 160,41 \mu\text{m}$ (Figura 17), respectivamente. Foi possível verificar pela ampla variação dos valores ao redor da média (DP) que há acentuada diferença no tamanho dos grânulos, influenciada pelo processo de obtenção dos mesmos, diferentemente das partículas obtidas por aspersão (PSA). O que pode ser preocupante quanto a homogeneidade da mistura durante o processo de formulação, e em relação ao comportamento mecânico desses sistemas. Além de visualizar o tamanho e morfologia dos grânulos, a análise microscópica revelou que o processo de extrusão com PEG 6000 nas condições estabelecidas formou grânulos menores, comparados aos ECPSA, verificando a influência do polímero no tamanho dos grânulos do mesmo material (PSA). Como relatado na literatura a escolha do polímero para extrusão é de suma importância, visto pelos resultados de formação dos grânulos. Uma vez que, o tamanho e formato são fatores importantes que influenciam o comportamento dos grânulos no processo de compressão para obtenção de comprimidos. O tamanho dos grânulos obtidos com Compritol se deve as características como baixo ponto de fusão conduzindo positivamente o processo de extrusão, para escolha das zonas de aquecimento adequadas, importante para minimizar o risco de degradação do material vegetal e eficiência da solubilização do polímero com o PSA (KAUR; GOINDI; KATARE, 2016; KALLAKUNTA et al., 2019; KITTIKUNAKORN et al, 2019; SARABU et al., 2019; TANG et al., 2019).

Figura 15 - Microscopia eletrônica de varredura dos grânulos por via seca (GPSA).



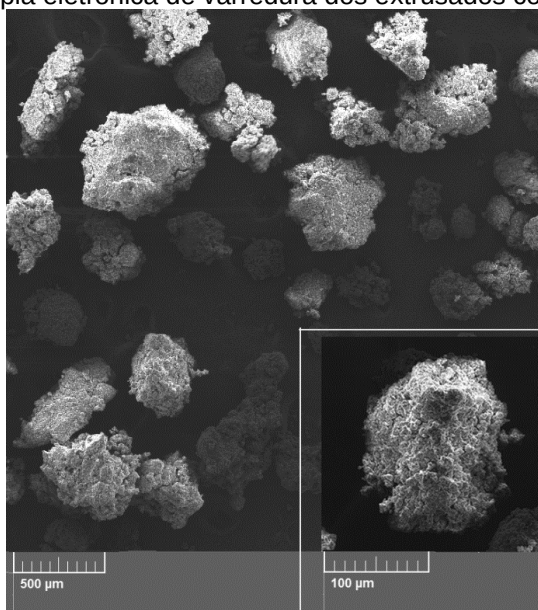
Fonte: Autoria própria.

Figura 16 - Microscopia eletrônica de varredura dos extrusados com PEG 6000 (EPSA).



Fonte: Autoria própria.

Figura 17 - Microscopia eletrônica de varredura dos extrusados com compritol (ECPSA).



Fonte: Autoria própria.

5.5.2 Perfil compressional do extrato seco e grânulos de *S. mombin*

A equação de Heckel (Equação 1) forneceu dados sobre como ocorre o processo de redução de volume das partículas de PSA e dos grânulos durante o processo de obtenção dos comprimidos quando submetidos a diferentes pressões de compressão (Tabela 8).

$$\text{Log} \left[\frac{1}{1-D} \right] = KP + A \quad (\text{Equação 1})$$

Fonte: Autoria própria.

Onde: D: Densidade relativa; K: Constante de inclinação; A: Constante de interceptação da extrapolação linear; P: Pressão de compressão.

Na equação de Heckel (equação 1) K e A são constantes obtidas da inclinação e da interceptação linear do gráfico formulado com a porosidade em função da pressão de compactação. A constante A é obtida da interceptação da porção linear do gráfico de Heckel, essa constante é utilizada para descrever o processo de redução do volume do sistema particulado durante o enchimento da matriz e a etapa de rearranjo particular. A constante K traz informações sobre como o material se deforma, quanto maior o valor de K maior tendência a deformação plástica tem o material. A partir da constante K é possível calcular a pressão média necessária para promover deformação plástica no material (P_y) quanto menor o valor de P_y , mais facilmente o

material se deforma plasticamente (SOARES; PETROVICK, 1999; SUN, 2017; PERSSON; ALDERBORN, 2018).

A partir dos valores das constantes da equação de Heckel e da P_y foi possível inferir que o PSA apresenta momento de rearranjo particular (A : 0,542 a 0,746) menor que os grânulos (0,962 a 1,098). PSA e GPSA tem menor tendência a deformação plástica, K entre 0,005 e 0,009, refletindo em elevada resistência à deformação plástica principalmente sob baixa pressão de compressão para PSA (P_y 185,35 MPa). Os grânulos EPSA e ECPSA apresentaram melhor aptidão a deformação plástica (K : 0,008 a 0,019) e menor pressão média necessária para promover deformação plástica quando submetidos a menor pressão utilizada (P_y : 51,790 e 77,740), respectivamente (Tabela 8). Contrariamente, os grânulos obtidos por via seca (GPSA) e extrusão (EPSA e ECPESA).

Todos os sistemas particulados resultaram em pouca recuperação elástica (dentro da matriz), a qual foi reduzida com o incremento na pressão de compressão, exceto para os grânulos obtidos por via seca (GPSA), provavelmente devido a forma de obtenção desses grânulos (compactação prévia). Quando o PSA foi submetido a aplicação de pressão para formar os briquetes e, posteriormente GPSA, a força aplicada causou modificação estrutural e deformação das partículas, comprometendo o limite de deformação dessas partículas, quando os GPSA foram submetidos mais uma vez a aplicação de pressão, as partículas já apresentavam maior resistência a deformação plástica, com o incremento da pressão de compressão o limiar de deformação plástica pode ter sido atingido e houve maior contribuição do componente elástico (SOARES et al., 2005b; CHATTORAJ; SHI; SUN, 2010; KONAN; LE; MATEESCU, 2019; SUN, 2017; WÜNSCH et al., 2019).

Tabela 8 - Parâmetros de análise compressional do produto seco (PSA) e produtos intermediários de *S. mombin*.

Amostra	Pressão de Compressão	DR (g/cm ³)	K	A	Py (MPa)	RE (%)
PSA	50 MPa	1,569 ± 0,002	0,005 ± 0,001	0,542 ± 0,084	185,355 ± 43,105	1,854 ± 0,459
	100 MPa		0,009 ± 0,001	0,746 ± 0,160	104,322 ± 10,224	1,708 ± 0,421
	150 MPa		0,008 ± 0,002	0,716 ± 0,039	129,323 ± 38,027	0,549 ± 0,166
	250 MPa		0,006 ± 0,001	0,689 ± 0,021	154,140 ± 29,983	0,319 ± 0,156
Grânulo Via seca (GPSA)	50 MPa	1,547 ± 0,001	0,008 ± 0,001	1,007 ± 0,022	115,740 ± 7,740	4,921 ± 1,410
	100 MPa		0,008 ± 0,002	1,026 ± 0,013	111,216 ± 3,439	9,853 ± 3,571
	150 MPa		0,009 ± 0,001	1,004 ± 0,030	104,960 ± 5,206	14,745 ± 2,816
	250 MPa		0,008 ± 0,001	0,962 ± 0,016	120,494 ± 3,430	17,512 ± 4,168
Extrusados PEG 6000 (EPSA)	50 MPa	1,4309 ± 0,001	0,012 ± 0,001	1,006 ± 0,019	77,740 ± 2,297	0,558 ± 0,180
	100 MPa		0,013 ± 0,001	1,003 ± 0,015	76,852 ± 1,617	0,461 ± 0,143
	150 MPa		0,013 ± 0,001	1,008 ± 0,021	74,716 ± 1,504	0,346 ± 0,065
	250 MPa		0,008 ± 0,001	1,008 ± 0,024	123,569 ± 9,388	0,190 ± 0,028
Extrusados Compritol (ECPSA)	50 MPa	1,4196 ± 0,001	0,019 ± 0,003	1,046 ± 0,066	51,790 ± 8,800	0,352 ± 0,084
	100 MPa		0,017 ± 0,002	1,045 ± 0,055	58,859 ± 9,582	0,133 ± 0,043
	150 MPa		0,008 ± 0,002	1,014 ± 0,136	130,964 ± 47,495	0,113 ± 0,052
	250 MPa		0,007 ± 0,002	1,098 ± 0,101	152,719 ± 56,660	0,074 ± 0,024

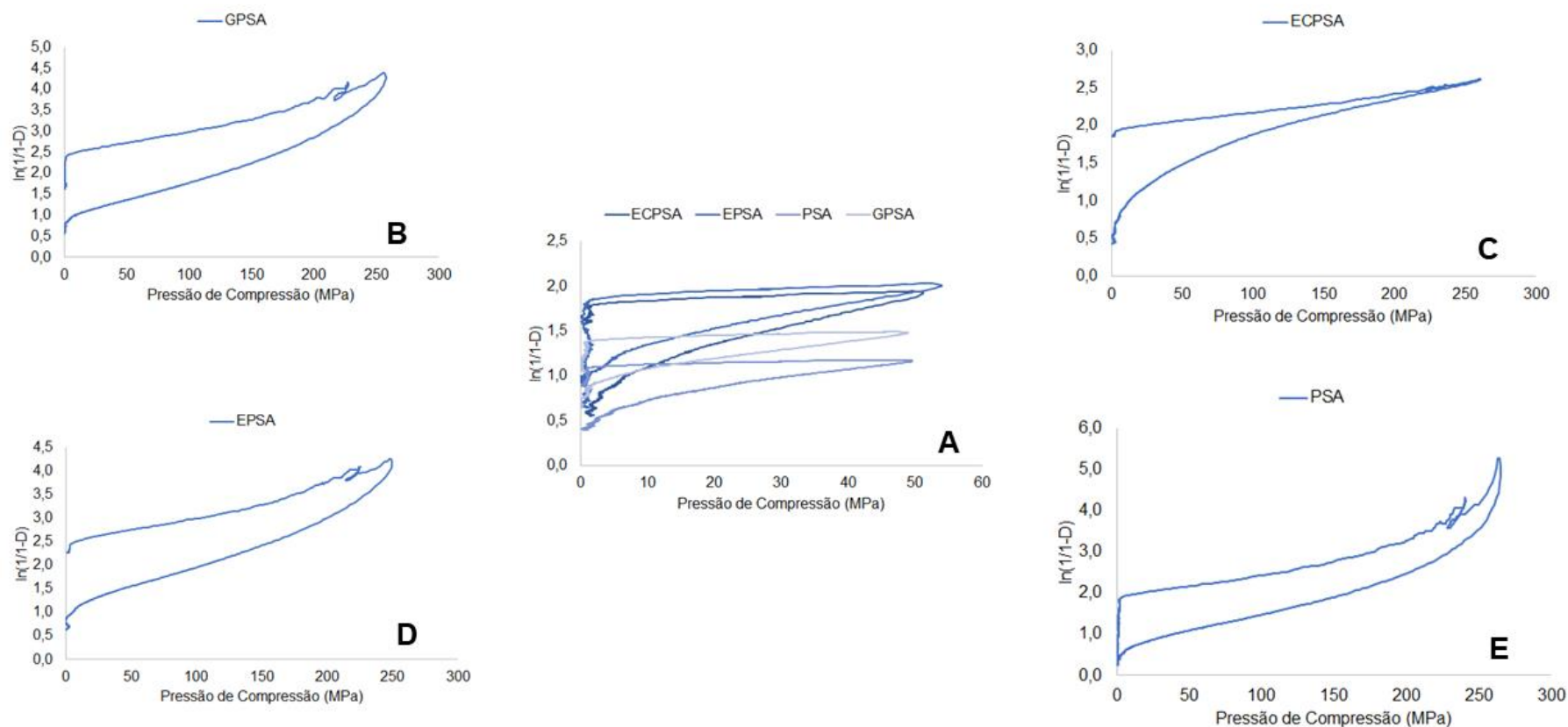
Fonte: Autoria própria.

Onde: PSA: produto seco por aspersão; GPSA: grânulo obtido por via seca; EPSA: grânulo obtido por extrusão com polietilenoglicol 6000; ECPSA: grânulo obtido por extrusão com compritol; DR: densidade real; K: constante de inclinação da curva de Heckel; A: constante de interceptação da extrapolação linear da curva de Heckel; Py: Pressão média; RE: recuperação elástica dentro da matriz. Os resultados foram expressos como média (desvio padrão relativo).

Considerando a densidade real, as partículas de PSA e GPSA foram mais densas que os grânulos obtidos por extrusão, os impactos da densidade da partícula durante o processo de compressão são observados na etapa de enchimento da matriz e rearranjo particular. O PSA por constituir um sistema particulado formado por partículas mais densas e de tamanho menor apresentou menor tendência ao rearranjo particular, como descrito nos valores da constante A (Tabela 8). Por outro lado, os grânulos apresentaram maior tendência ao rearranjo particular, isto se deve a fragilidade dos grânulos à fragmentação, resultando em quebra e formação de ligações entre as partículas dos grânulos. Este comportamento é observado devido a etapa de pré-compactação na formação dos GPSA que altera o limite de deformação desses materiais., refletindo num maior período de rearranjo até que a pressão de compactação seja suficiente para promover a deformação do material (SOARES et al 2005b; PERSSON; ALDERBORN, 2018; RODRIGUEZ et al., 2019).

A morfologia e tamanho das partículas também influenciam as propriedades de fluxo dos pós, interferindo no rearranjo das partículas dentro da matriz (SUN, 2017; TEIXEIRA et al., 2017; DAVIS et al., 2018; XU et al., 2018; RODRIGUEZ et al., 2019; ZIAEE et al., 2019). A extrusão com PEG e compritol formou grânulos maiores e pouco esféricos. Considerando essas características de tamanho e morfologia das partículas, os ECPSA apresentaram baixa propensão ao rearranjo particular. Comportamento decorrente da forma irregular e da superfície das partículas, que favorecem as interações interparticulares se opondo à acomodação espontânea do sistema (RODRIGUEZ et al., 2019). Apesar da diferença entre o grau de rearranjo do PSA e dos grânulos, ambos sofrem deformação do tipo plástica, como pode ser observado pelo momento linear da curva de Heckel (Figura 18).

Figura 18 - Curvas de Heckel do PSA, GPSA, ECPSA e EPSA produzidas com sob 50 MPa (A) e GPSA (B), ECPSA (C), EPSA (D), PSA (E) 250 MPa.



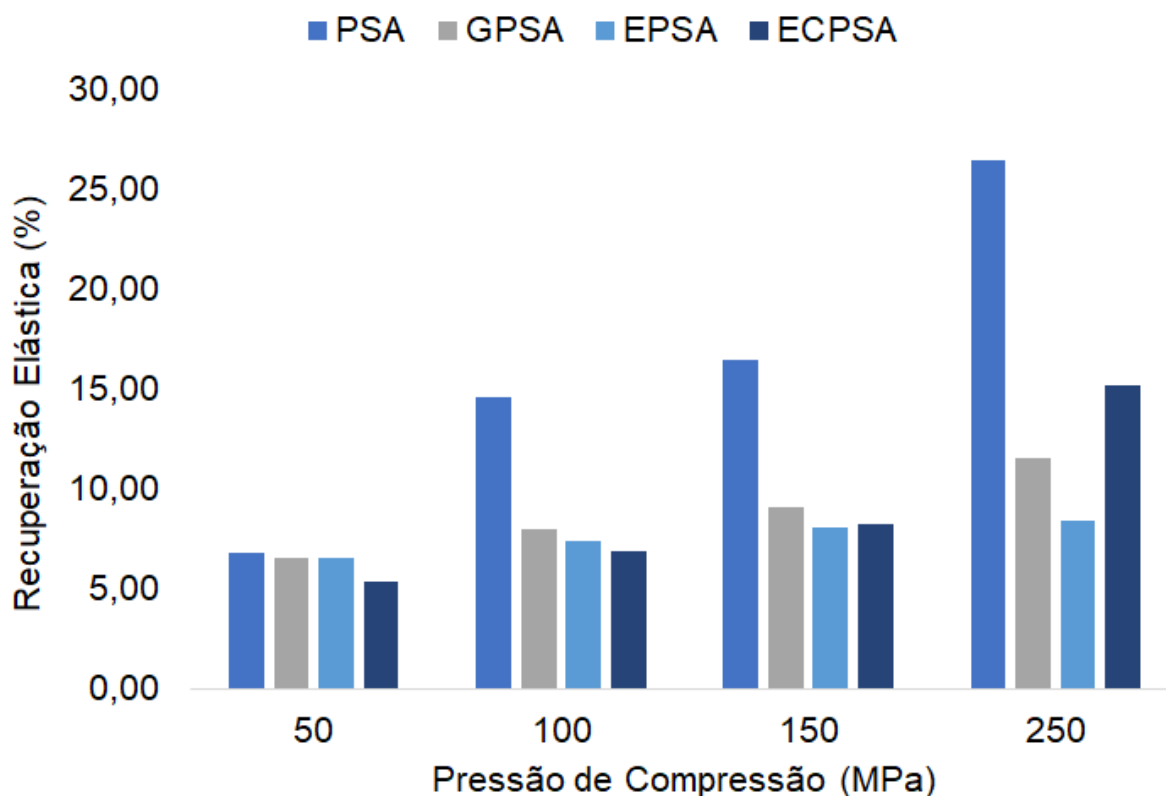
Fonte: Autoria própria.

Onde: PSA: produto seco por aspersão; GPSA: grânulo via seca; EPSA: extrusado com polietilenoglicol 6000; ECPSA: extrusado com compritol.

Com aumento da pressão ocorre um momento linear, inicia-se a fase 2 da curva de Heckel caracterizada pela manifestação de deformações do tipo plástica. Entretanto, como observado no valor da constante K (Tabela 8), os grânulos EPSA e ECPSA tem maior propensão a deformação plástica, resultando em maior inclinação da curva de Heckel. Com a retirada da pressão todas as amostras sofreram pouca influência da recuperação elástica, visto que a etapa de descompressão é bem horizontal, mantendo o valor da porosidade (PERSSON; ALDERBORN, 2018; WÜNSCH et al., 2019).

No entanto, houve pronunciada recuperação elástica após 24 horas (Figura 19), principalmente para o PSA e ECPSA dependente da pressão de compactação aplicada, enquanto GPSA e EPSA atingiram seu limite elástico máximo em menores pressões de compressão. Identificar e descrever a participação do componente elástico é importante porque ele modifica o mecanismo de deformação dos materiais, no caso em estudo, a recuperação elástica dentro da matriz foi considerada para formar o gráfico de Heckel, entretanto, após o período de 24 horas houve relaxamento e expansão dos comprimidos, mensurados pela modificação na altura dos compactos, modificando o grau de densidade e aumentando a porosidade desses produtos. A recuperação elástica fora da matriz, ocorreu com maior intensidade no PSA, apesar do risco de ocorrer desvios de qualidade (laminação) devido a manifestação do componente elástico, os compactos com PSA não apresentaram laminação, levando a considerar que a força de compressão aplicada foi suficiente para formar efetivas ligações intra e interpaticular para suportar o relaxamento do compacto após retirada da pressão (ILIC et al., 2013; WÜNSCH et al., 2019).

Figura 19 - Recuperação elástica fora da matriz do produto seco e grânulos de *S. mombin*.



Fonte: Autoria própria.

Onde: PSA: extrato seco por aspersão; GPSA: grânulo via seca; EPSA: extrusado com polietilenoglicol 6000; ECPSA: extrusado com Compritol.

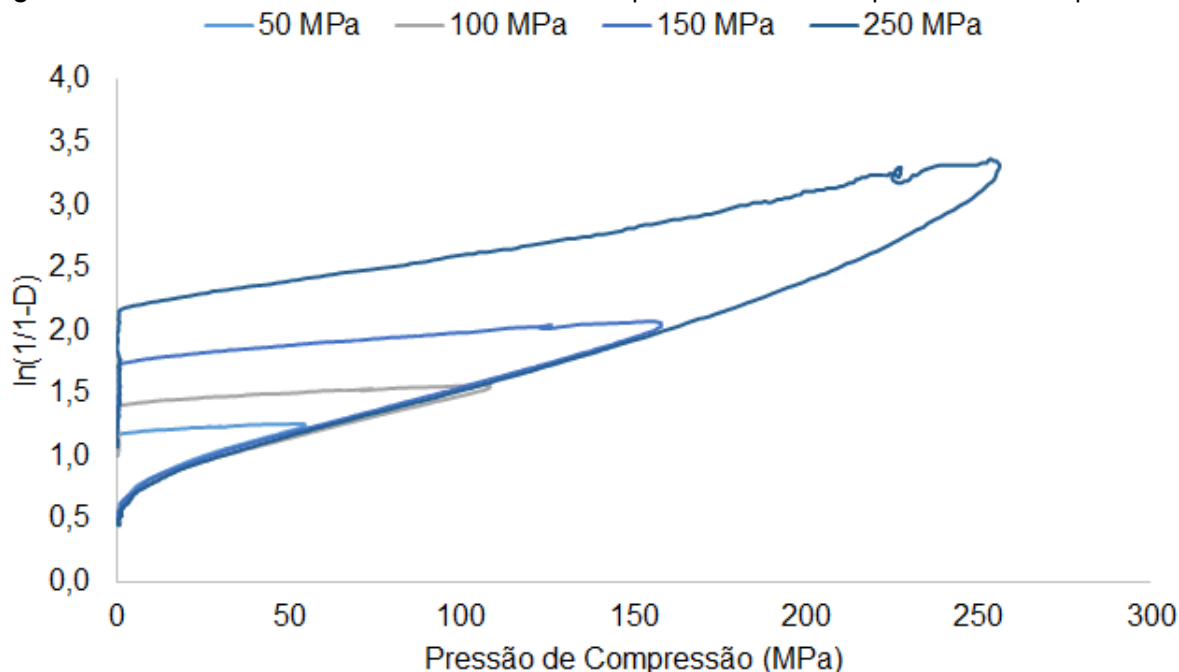
Sob pressão de 250 MPa o PSA, e os grânulos GPSA e EPSA atingiram sua capacidade de deformação plástica. Enquanto, o extrusado ECPSA suportou a aplicação de até 250 MPa sem apresentar deformações devido a extrapolação do limite plástico. A capacidade lubrificante desse excipiente pode ter favorecido a resistência à elevada pressão de compressão. A diminuição da fricção entre os grânulos e a matriz, ou entre os próprios grânulos, causada pela lubrificação, reduz a propagação da pressão. Essa propriedade pode trazer prejuízo quanto a força mecânica do compacto, porém na quantidade adequada pode favorecer o processo de compressão aumentando o limiar de deformação, como observado para os extrusados com Compritol, capazes de suportar pressão de 250MPa (SUN, 2017; ACEVEDO et al., 2018).

O tipo de deformação plástica é preferível para produção de comprimidos, pois minimiza a ocorrência de defeitos de produção como laminação ou *capping*, observados quando o material tem pronunciada atividade do componente elástico. Além disso, os compactos produzidos têm elevada força mecânica, comparado aos

que deformam por fragmentação, que produzem comprimidos frágeis (ILIC et al., 2013; XU et al., 2018).

Apesar da análise pela curva de Heckel demonstrar que o comportamento de deformação mais pronunciado para os produtos de *S. mombin* ser plástico, alguns produtos como PSA, GPSA e EPSA tem menor limiar de deformação plástica, comparado com o ECPSA que apresentou pequena modificação no comportamento de deformação no momento da transição para fase de descompressão (Figura 20). Uma alternativa para melhorar as propriedades mecânicas e tornar a formulação com maior caráter plástico é o uso de adjuvantes que deformam plasticamente, entretanto, a quantidade do material com dificuldade de compressão é um fator determinante para a aplicação desse modo, visto que, pode ocorrer transferência das propriedades mecânicas do princípio ativo para a formulação. Sendo este um grande desafio, principalmente para formulação de comprimidos com princípio ativo vegetal (UPADHYAY et al., 2018; BYEON et al., 2019; OH et al., 2019; SKELBÆK-PEDERSEN et al., 2019).

Figura 20 - Curva de Heckel dos extrusados com compritol sob diferentes pressões de compressão.



Fonte: Autoria própria.

5.5.3 Perfil compressional dos comprimidos contendo produto seco e grânulos de *S. mombin*

A inclusão de excipientes como celulose microcristalina (MCC) e citrato tricálcico (TCC) nas formulações contendo os produtos de *S. mombin* (PSA; GPSA; EPSA; ECPSA) resultou em alterações positivas quanto ao comportamento mecânico, mesmo em formulações com elevada proporção de PSA (Tabela 9). Com uso de MCC, foi possível diminuir a resistência à deformação plástica observada tanto para o PSA quanto para os grânulos (Tabela 10). Entretanto, a recuperação elástica observada para as três formulações do PSA com MCC demonstram a contribuição do componente elástico na formulação, que é crescente com a aplicação de pressão, apesar disso não foi observado defeitos como laminação durante a fabricação. Enquanto a recuperação elástica dos grânulos não foi tão pronunciada.

Com o uso de TCC não foi observada melhora das propriedades mecânicas, quanto resistência à deformação plástica (Tabela 11), entretanto, houve aumento do limite de deformação plástica dos grânulos GPSA e EPSA, de acordo com os valores de P_y , além do aumento da densidade das formulações, promovendo maior tendência ao rearranjo das formulações no preenchimento da matriz e menor recuperação elástica com a retirada da pressão, minimizando a possibilidade de ocorrer defeitos de fabricação.

Tabela 9 - Parâmetros de análise compressional de formulações contendo PSA e MCC como diluente, sob diferentes pressões de compressão.

Amostras	Pressão de Compressão	DR(g/cm ³)	K	A	Py (MPa)	RE (%)
40%PSA	50 MPa	1,5395 ± 0,007	0,013 ± 0,001	0,874 ± 0,026	74,318 ± 7,157	8,821 ± 2,634
	100 MPa		0,012 ± 0,001	0,913 ± 0,023	79,764 ± 9,035	9,807 ± 4,584
	150 MPa		0,012 ± 0,001	0,900 ± 0,014	81,178 ± 8,227	9,951 ± 2,778
	250 MPa		0,009 ± 0,001	0,882 ± 0,008	109,389 ± 11,038	14,921 ± 4,389
50%PSA	50 MPa	1,5365 ± 0,008	0,009 ± 0,001	0,768 ± 0,063	104,716 ± 11,277	9,074 ± 3,796
	100 MPa		0,008 ± 0,001	0,855 ± 0,044	117,666 ± 9,807	13,126 ± 4,268
	150 MPa		0,007 ± 0,005	0,865 ± 0,026	128,395 ± 8,329	20,497 ± 4,485
	250 MPa		0,007 ± 0,004	0,874 ± 0,014	136,120 ± 7,772	21,373 ± 3,879
60%PSA	50 MPa	1,5311 ± 0,008	0,014 ± 0,001	0,884 ± 0,030	70,491 ± 6,627	5,842 ± 2,648
	100 MPa		0,011 ± 0,001	0,911 ± 0,026	84,858 ± 5,329	6,663 ± 1,410
	150 MPa		0,012 ± 0,001	0,896 ± 0,015	82,894 ± 6,078	8,670 ± 2,332
	250 MPa		0,008 ± 0,006	0,871 ± 0,009	114,307 ± 8,305	14,581 ± 2,939

Fonte: Autoria própria.

Onde: PSA: Extrato Seco por Aspersão; DR: densidade real; K: constante de inclinação da curva de Heckel; A: constante de interceptação da extrapolação linear da curva de Heckel; Py: Pressão média; RE: recuperação elástica dentro da matriz. Os resultados foram expressos como média (desvio padrão relativo).

Tabela 10 - Parâmetros de análise compressional de formulações contendo grânulos e celulose microcristalina (MCC) como diluente, sob diferentes pressões de compressão.

Amostras	Pressão de Compressão	DR (g/cm ³)	K	A	Py (MPa)	RE (%)
50% GPSA	50 MPa	1,5593 ± 0,003	0,014 ± 0,001	0,882 ± 0,020	72,580 ± 9,763	7,212 ± 2,074
	100 MPa		0,013 ± 0,001	0,918 ± 0,027	72,108 ± 5,184	7,346 ± 1,694
	150 MPa		0,012 ± 0,001	0,911 ± 0,015	80,075 ± 5,200	7,564 ± 2,377
	250 MPa		0,008 ± 0,001	0,901 ± 0,013	116,442 ± 8,585	8,035 ± 2,571
50% EPSA	50 MPa	1,4854 ± 0,001	0,016 ± 0,001	0,869 ± 0,029	60,243 ± 6,231	4,402 ± 0,640
	100 MPa		0,017 ± 0,001	0,833 ± 0,048	58,174 ± 6,015	6,354 ± 2,986
	150 MPa		0,014 ± 0,001	0,878 ± 0,010	70,205 ± 5,819	9,725 ± 2,089
	250 MPa		0,010 ± 0,001	0,878 ± 0,025	98,432 ± 10,216	9,764 ± 3,444
50% ECPSA	50 MPa	1,4827 ± 0,001	0,023 ± 0,003	0,913 ± 0,040	43,883 ± 7,395	6,665 ± 2,739
	100 MPa		0,020 ± 0,002	0,927 ± 0,042	49,306 ± 5,308	8,103 ± 2,320
	150 MPa		0,011 ± 0,001	1,037 ± 0,041	89,826 ± 11,237	9,586 ± 2,744
	250 MPa		0,008 ± 0,001	1,052 ± 0,066	118,807 ± 21,605	9,902 ± 1,974

Fonte: Autoria própria.

Onde: GPSA: grânulos obtidos por via seca; EPSA: grânulos obtidos por extrusão com polietilenoglicol 6000; ECPSA: grânulos obtidos por extrusão com compritol; DR: densidade real; K: constante de inclinação da curva de Heckel; A: constante de interceptação da extrapolação linear da curva de Heckel; Py: Pressão média; RE: recuperação elástica dentro da matriz. Os resultados foram expressos como média (desvio padrão relativo).

Tabela 11 - Parâmetros de análise compressional das formulações contendo PSA ou grânulos e citrato tricálcico (TCC) como diluente, sob diferentes pressões de compressão.

Amostras	Pressão de Compressão	DR (g/cm ³)	K	A	Py (MPa)	RE (%)
50% PSA	50 MPa	1,6733 ± 0,003	0,007 ± 0,001	0,809 ± 0,028	125,833 ± 4,833	4,786 ± 1,227
	100 MPa		0,007 ± 0,001	0,832 ± 0,013	132,830 ± 11,291	6,866 ± 2,301
	150 MPa		0,007 ± 0,001	0,820 ± 0,015	137,085 ± 7,912	9,174 ± 2,281
	250 MPa		0,007 ± 0,001	0,813 ± 0,005	132,120 ± 6,601	14,915 ± 2,961
50% GPSA	50 MPa	1,6739 ± 0,002	0,007 ± 0,004	0,845 ± 0,023	135,672 ± 8,977	6,135 ± 2,654
	100 MPa		0,007 ± 0,004	0,867 ± 0,026	139,207 ± 10,637	7,399 ± 1,967
	150 MPa		0,007 ± 0,005	0,877 ± 0,013	132,859 ± 10,708	0,596 ± 0,173
	250 MPa		0,007 ± 0,003	0,858 ± 0,013	141,151 ± 6,657	0,317 ± 0,092
50% EPSA	50 MPa	1,6182 ± 0,001	0,008 ± 0,001	0,903 ± 0,030	114,052 ± 7,344	7,112 ± 3,359
	100 MPa		0,007 ± 0,001	0,961 ± 0,024	131,113 ± 9,423	6,127 ± 1,679
	150 MPa		0,007 ± 0,001	0,948 ± 0,013	131,347 ± 11,083	5,868 ± 2,489
	250 MPa		0,007 ± 0,001	0,944 ± 0,011	129,260 ± 10,505	5,036 ± 3,562
50% ECPSA	50 MPa	1,6030 ± 0,005	0,011 ± 0,001	0,928 ± 0,041	85,090 ± 8,331	5,671 ± 4,247
	100 MPa		0,009 ± 0,001	0,996 ± 0,047	104,158 ± 16,577	1,756 ± 2,385
	150 MPa		0,008 ± 0,001	1,010 ± 0,014	125,848 ± 24,711	0,336 ± 0,202
	250 MPa		0,007 ± 0,001	1,016 ± 0,011	128,864 ± 14,808	0,617 ± 0,215

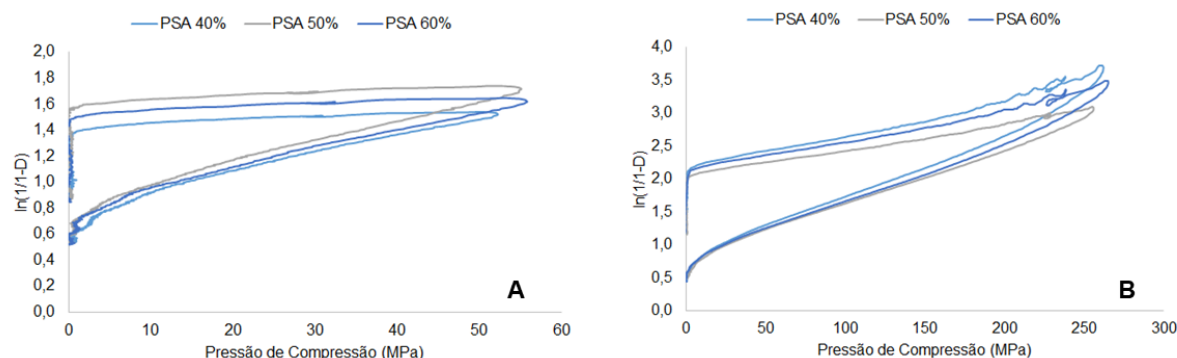
Fonte: Autoria própria.

Onde: PSA: Extrato Seco por Aspersão; GPSA: grânulos obtidos por via seca; EPSA: grânulos obtidos por extrusão com polietilenoglicol 6000; ECPSA: grânulos obtidos por extrusão com compritol; DR: densidade real; K: constante de inclinação da curva de Heckel; A: constante de interceptação da

extrapolação linear da curva de Heckel; P_y : Pressão média; RE: recuperação elástica dentro da matriz. Os resultados foram expressos como média (desvio padrão relativo).

As curvas de Heckel para as formulações contendo elevadas proporções e PSA com MCC e TCC são apresentadas nas figuras 21 e 22.

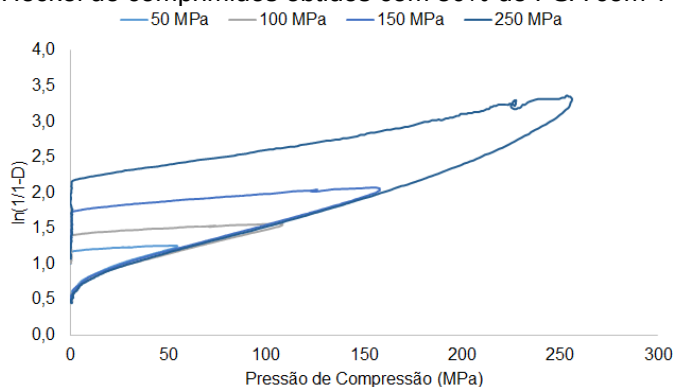
Figura 21 - Curva de Heckel de comprimidos obtidos com 40%, 50% e 60% de PSA com MCC sob 50 MPa (A) e 250 MPa (B).



Fonte: Autoria própria.

Mesmo com elevada proporção de PSA, as formulações permanecem com mecanismo de deformação predominantemente plástico, modificando etapas como rearranjo particular e a porosidade dos compactos com a aplicação de diferentes níveis de pressão e quantidade de PSA. Foi notória a modificação da resistência à deformação plástica das formulações contendo MCC, apesar da leve modificação observada na curva de Heckel com aplicação de 250 MPa, sugerindo que o limiar de deformação plástica estava próximo a ocorrer, como observado para o PSA. A formulação contendo 50% de PSA obteve melhor resultado considerando a sensibilidade das outras formulações no nível de pressão de 250MPa. Esse resultado também pode sugerir que não apenas o extrato seco direciona o comportamento mecânico da formulação.

Figura 22 - Curva de Heckel de comprimidos obtidos com 50% de PSA com TCC em 50 e 250 MPa.

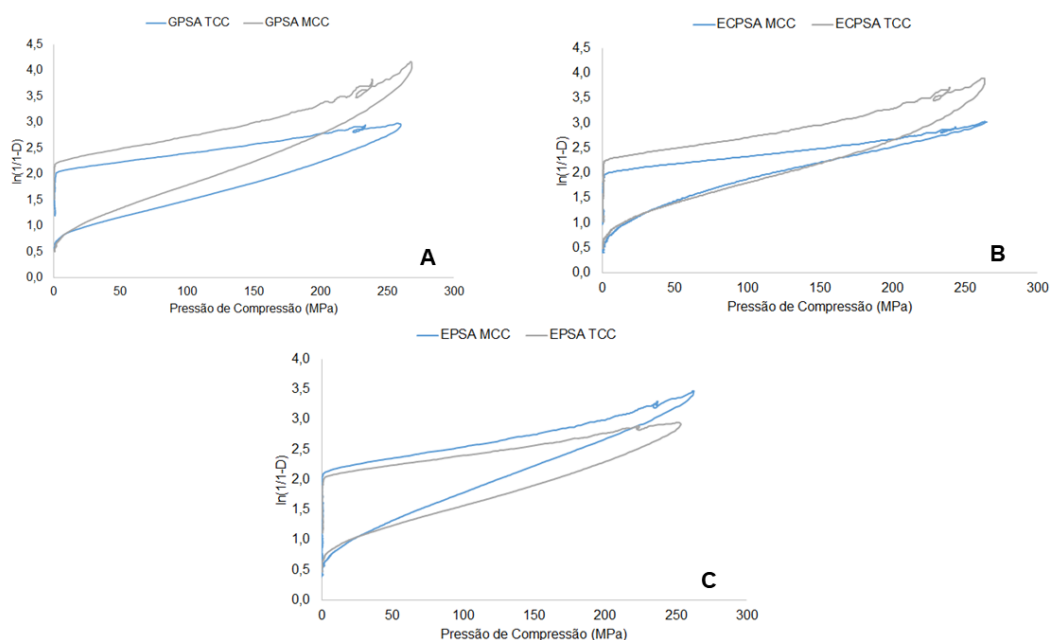


Fonte: Autoria própria.

Apesar dos valores maiores de P_y para as formulações com TCC, que sugerem a resistência do material à deformação plástica, a curva de Heckel (Figura 22) mostra que a formulação foi capaz de suportar os quatro níveis de pressões aplicadas, com deformação do tipo plástica. A contribuição do incremento da densidade é observada na fase inicial de rearranjo particular, onde a pressão aplicada ainda não é capaz de iniciar a deformação do material e formação de ligações entre as partículas (KONER et al., 2015).

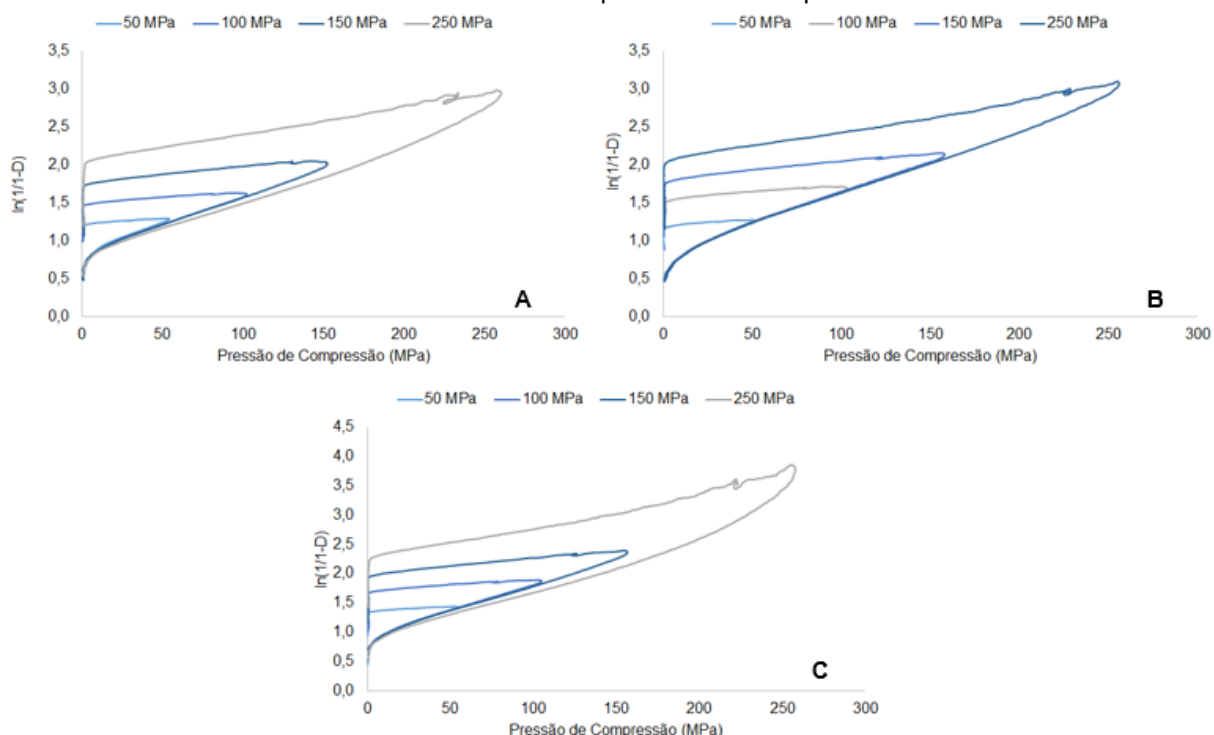
Em comparação aos resultados obtidos com MCC e TCC a figura 23 apresenta o incremento do limite de deformação plástica observado com a utilização de TCC nas formulações. Esse incremento é evidenciado na figura 24 onde pode ser visto o perfil compressional dos grânulos com TCC nas diferentes pressões testadas.

Figura 23 - Curva de Heckel de comprimidos obtidos com 50% de GPSA (A), ECPSA (B) e EPSA (C) com MCC e TCC sob 250MPa.



Fonte: Autoria própria.

Figura 24 - Curva de Heckel de comprimidos obtidos com 50% de GPSA (A), ECPSA (B) e EPSA (C) com TCC sob diferentes pressões de compressão.

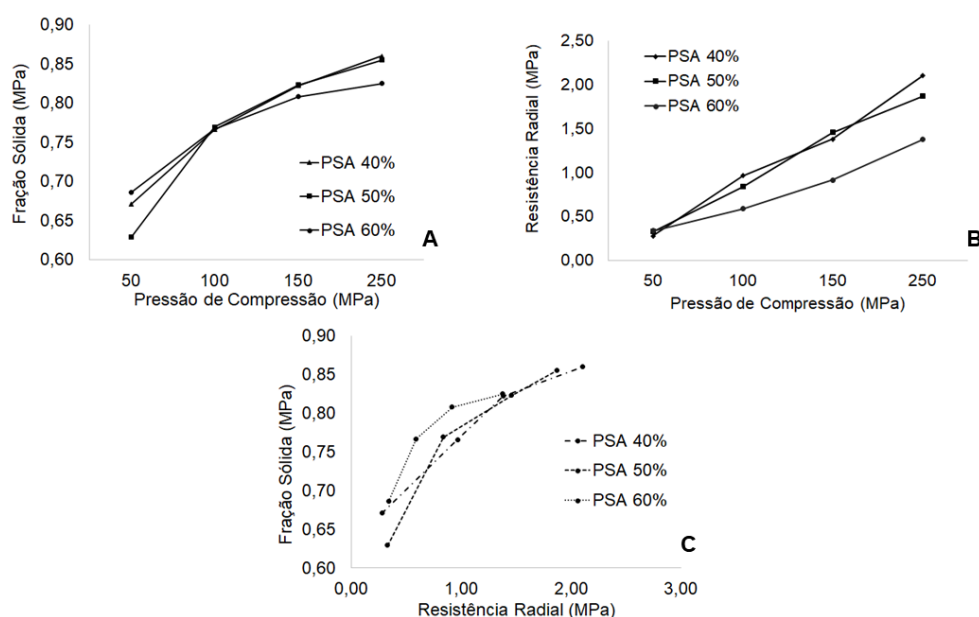


Fonte: Autoria própria.

Adicionalmente aos dados de Heckel, foram calculados os parâmetros de compressibilidade, compactabilidade e tabletabilidade das formulações contendo diferentes proporções do PSA com MCC (Figura 25). Estes parâmetros refletem as propriedades do sistema particulado quanto a redução do volume de pós, capacidade de formação de ligações e habilidade para formar comprimido resistentes em determinado nível de pressão, respectivamente (CAPECE; HUANG; DAVÉ, 2017; HAGELSTEIN; GERHART; WAGNER, 2018).

As formulações contendo 40% e 50% de PSA apresentaram maior capacidade de redução de volume, formação de ligações interparticulares e habilidade para formar compactos, diferentemente da formulação com 60% de PSA. Nesta proporção o PSA causou redução desses parâmetros. Considerando a elevada compressibilidade de MCC, acima das obtidas para as três formulações é possível inferir que a proporção de extrato na formulação causou forte alteração de suas propriedades mecânicas, evidenciada na redução da compressibilidade (NOFRERIAS et al., 2019).

Figura 25 - Compressibilidade (A), tabletabilidade (B) e compactabilidade (C) das formulações contendo elevado teor de extrato seco de *S. mombin* usando MCC.



Fonte: Autoria própria.

A tabletabilidade das formulações sugere que não há limitação quanto força máxima aplicada aos sistemas particulados, uma vez que os resultados gráficos são crescentes, demonstrando a capacidade de formação de comprimidos a partir das pressões aplicadas. A compressibilidade apresenta a redução da porosidade com a pressão de compactação aplicada, refletindo os resultados do rearranjo particular, fragmentação e deformação. A compactabilidade é avaliada em função da redução da porosidade com a força de resistência do compacto formado (*Tensile strength*) ou (Resistência radial), importante na capacidade de formação de ligações entre as partículas da formulação, que são responsáveis pela estruturação e manutenção da forma desse compacto (CAPECE; HUANG; DAVÉ, 2017).

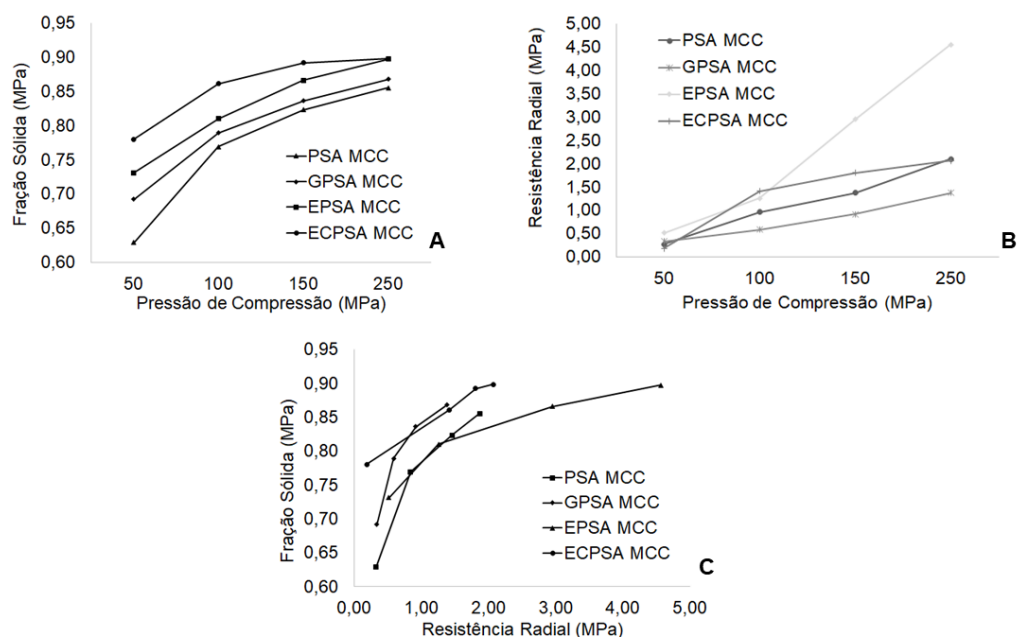
Tensile strength (TS) ou resistência radial (RR) é um dos parâmetros críticos que devem ser avaliados para produção de comprimidos. Sugere-se que um mínimo de 2 MPa é considerado o valor de RR satisfatório para garantir a integridade do comprimido durante sua manipulação (SUN et al., 2009; CHEN et al., 2018). As formulações com 40% e 50% de PSA obtiveram o mínimo sugerido para RR apenas com aplicação de pressão de 250 MPa, um resultado interessante comparado a RR obtida com grânulos de espécies vegetais relatadas na literatura (OSORIO-FIERROS et al., 2017).

Quando avaliadas as formulações contendo grânulos com MCC (Figura 26) houve incremento das propriedades compressibilidade, compactabilidade e tabletabilidade com o aumento do nível de pressão aplicada. Observa-se que a formulação com grânulos obtidos por extrusão utilizando compritol obteve melhor resultado para compressibilidade, seguido pela formulação com GPSA e EPSA, o PSA produziu compactos com maior porosidade, apesar da utilização de 250 MPa.

A formulação contendo compritol alcançou maior habilidade de formação de ligações entre as partículas que os demais princípios ativos, mesmo com baixo nível de pressão aplicada. Apesar da melhor tabletabilidade ser atingida pela formulação com EPSA, esses dados sugerem que a granulação por extrusão favoreceu as propriedades mecânicas das formulações a partir da utilização de polímeros e parâmetros operacionais adequados, talvez o ajuste desses parâmetros resultaria em melhores respostas. A influência do polímero para melhorar a habilidade de formação de ligações inter e intraparticular é direcionada por suas propriedades físico-químicas, a presença de grupos hidrofílicos, grau de hidratação das moléculas do polímero e coesividade contribuem para formação de ligações entre as partículas do PSA e os excipientes da formulação por diferentes mecanismos: ligações de hidrogênio, van der Waals, interação iônica e interações covalentes (KALLAKUNTA et al., 2019; SARABU et al., 2019; TANG et al., 2019). A granulação por pré-compactação não favoreceu a tabletabilidade para formulações com MCC, visto que o PSA alcançou RR de 1,5 MPa e os GF 1,0 MPa. Resultado da aplicação de pressão para formação dos GPSA, levando a considerar que um maior nível de pressão seria necessário para formar os compactos (SOARES et al 2005b; OH et al., 2019).

Celulose microcristalina (MCC) é bastante utilizada como diluente em formulações sólidas devido sua elevada capacidade de ligação, desintegrante, e devido seu mecanismo de deformação plástica, que contribuem para melhor desempenho da formulação submetida à compressão. Entretanto, como observado nos resultados para as formulações com diferentes insumos ativos de *Spondias mombin* a contribuição para tabletabilidade com MCC não alcançou resultados favoráveis. Isto ocorre porque a tabletabilidade de MCC é uma propriedade que sofre interferência dos parâmetros utilizados na compressão como tempo e velocidade de aplicação da força, os quais devem ser ajustados para melhor resposta (THOORENS et al., 2014; ZARMPI et al., 2017).

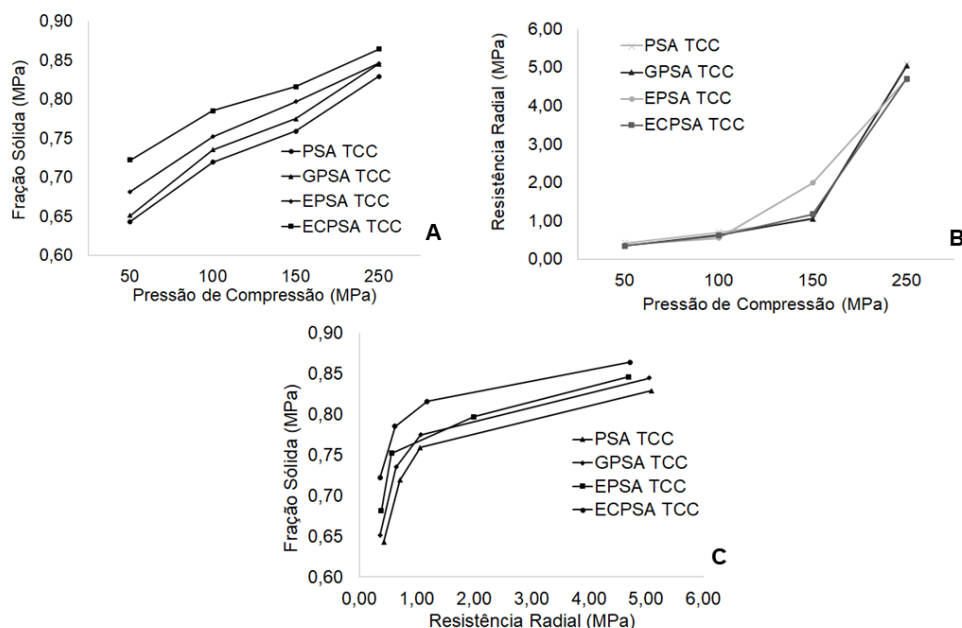
Figura 26 - Compressibilidade (A), tabletabilidade (B) e compactabilidade (C) das formulações contendo extrato seco e grânulos de *S. mombin* usando MCC.



Fonte: Autoria própria.

Com a mudança de MCC para TCC a formulação obtida com Compritol se destacou com melhores resultados (Figura 27). A tabletabilidade dos compactos obtidos com TCC não apresentou diferença quando utilizados como insumo ativo PSA, GPSA, EPSA ou ECPSA; todos alcançaram valores de RR melhores que as formulações com MCC, acima de 4 MPa, mostrando ter boa correlação com a formação de comprimidos resistentes independente do material utilizado. Portanto, sugerindo que a adição de TCC na formulação incrementou a força mecânica dos insumos ativos devido sua elevada força mecânica e capacidade de formar ligações, além de sua habilidade de reduzir os impactos negativos da utilização de lubrificantes na resistência mecânica dos comprimidos (HAGELSTEIN; GERHART; WAGNER, 2018; UZONDU et al., 2018). Para os demais parâmetros, o material utilizado causou modificação no comportamento de redução de volume e formação de ligações.

Figura 27 - Compressibilidade (A), tabletabilidade (B) e compactabilidade (C) das formulações contendo extrato seco e grânulos de *S. mombin* usando TCC.



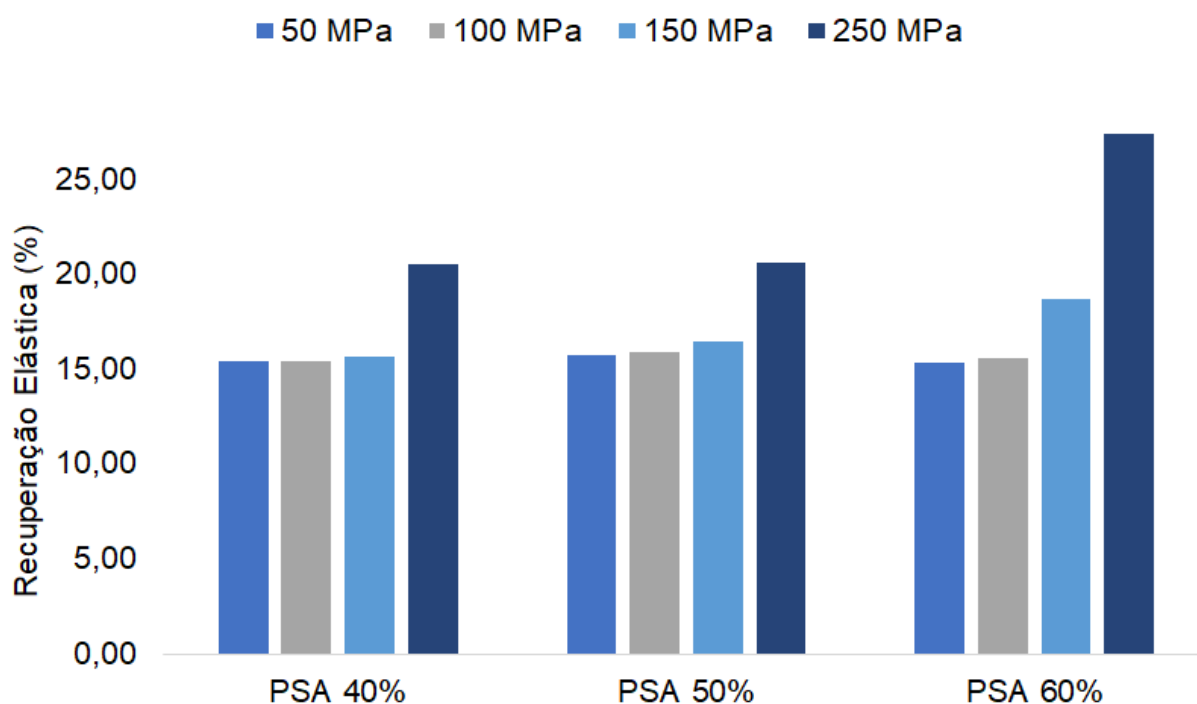
Fonte: Autoria própria.

Os extrusados (ECPSA e EPSA), seguidos pela formulação com GPSA apresentaram maior capacidade em reduzir seu volume inicial, obtendo comprimidos com menor porosidade, enquanto a formulação com PSA apresentou menor compressibilidade e compactabilidade. Apesar da diferença entre os tamanhos dos grânulos com os excipientes, parece não ter causado prejuízo na compressibilidade e compactabilidade, visto nos resultados obtidos (NORDSTRO; ALDERBORN, 2015).

O perfil de recuperação elástica fora da matriz das formulações demonstra que o limite de deformação elástica não foi alcançado nos níveis mais baixos de pressão, evidenciado pelo aumento crescente da recuperação elástica com o aumento da pressão (SUN; GRANT, 2001; ILIC et al., 2013; WÜNSCH et al., 2019).

Foi possível verificar a contribuição do PSA na recuperação elástica fora da matriz das formulações contendo PSA com MCC, onde a formulação com 60% de PSA apresentou maior recuperação elástica no maior nível de pressão (250 MPa), evidenciando a transferência das propriedades elásticas do PSA para a formulação (Figura 28). Entretanto, comparando com a recuperação elástica do PSA apenas, os componentes da formulação também contribuíram para maior recuperação elástica da formulação que resulta em maior porosidade dos comprimidos (CHAN; SUN, 2017).

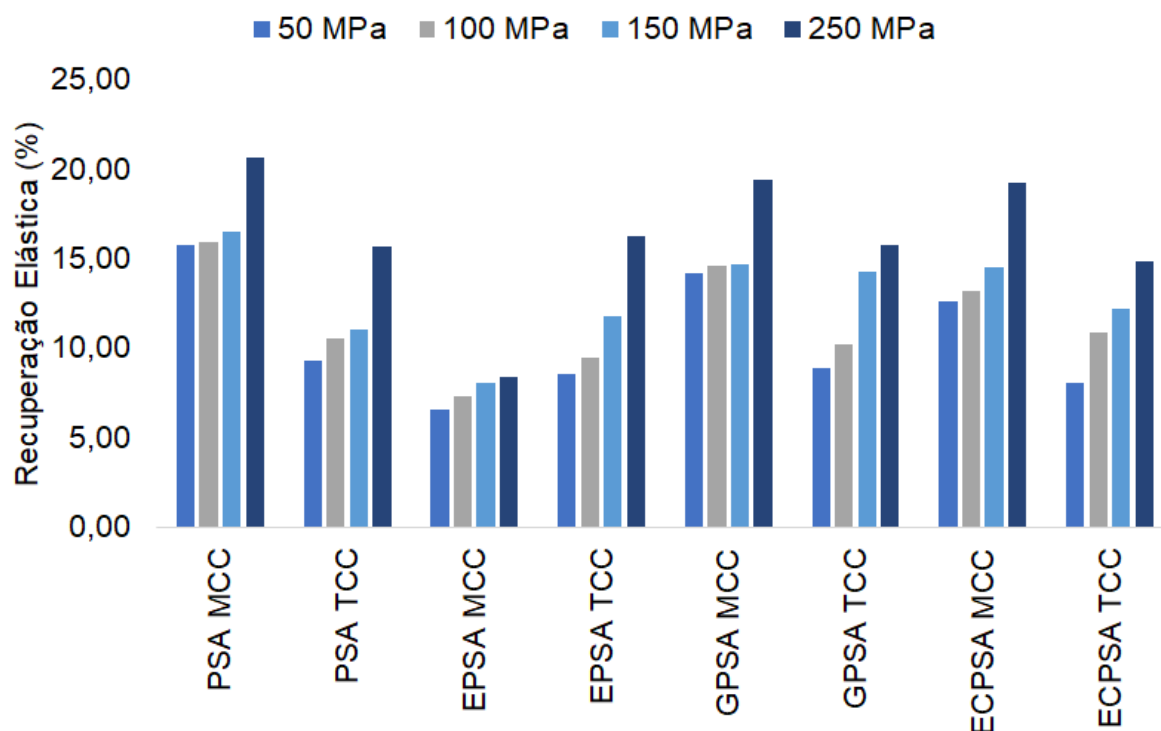
Figura 28 - Recuperação elástica fora da matriz das formulações contendo elevado teor de produto seco de *S. mombin* usando MCC.



Fonte: Autoria própria.

As formulações com TCC apresentaram menor recuperação elástica quando comparado com as formulações com MCC, exceto a formulação com PEG (Figura 29). Destacando a formulação com grânulos obtidos por extrusão com compritol, que obteve menor recuperação elástica, diferente do comportamento do grânulo com compritol apenas. Sugerindo que a adição de TCC na formulação modificou a contribuição do componente elástico dos grânulos com compritol.

Figura 29 - Recuperação elástica fora da matriz das formulações contendo produto seco (PSA) e grânulos de *S. mombin*, empregando celulose microcristalina (MCC) e citrato tricálcico (TCC).



Fonte: Autoria própria.

As implicações do comportamento mecânico das formulações são interessantes para formação do compacto e para sua destruição quando administrado pelo paciente. Sendo necessário para isto, estudar como esses comprimidos se comportam frente aos testes de qualidade que permitem caracterizar sua resistência a pressão radial, tempo em que se desintegram e o perfil de dissolução dos marcadores (SAVALE, 2018).

5.6 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPRIMIDOS DE *S. mombin*

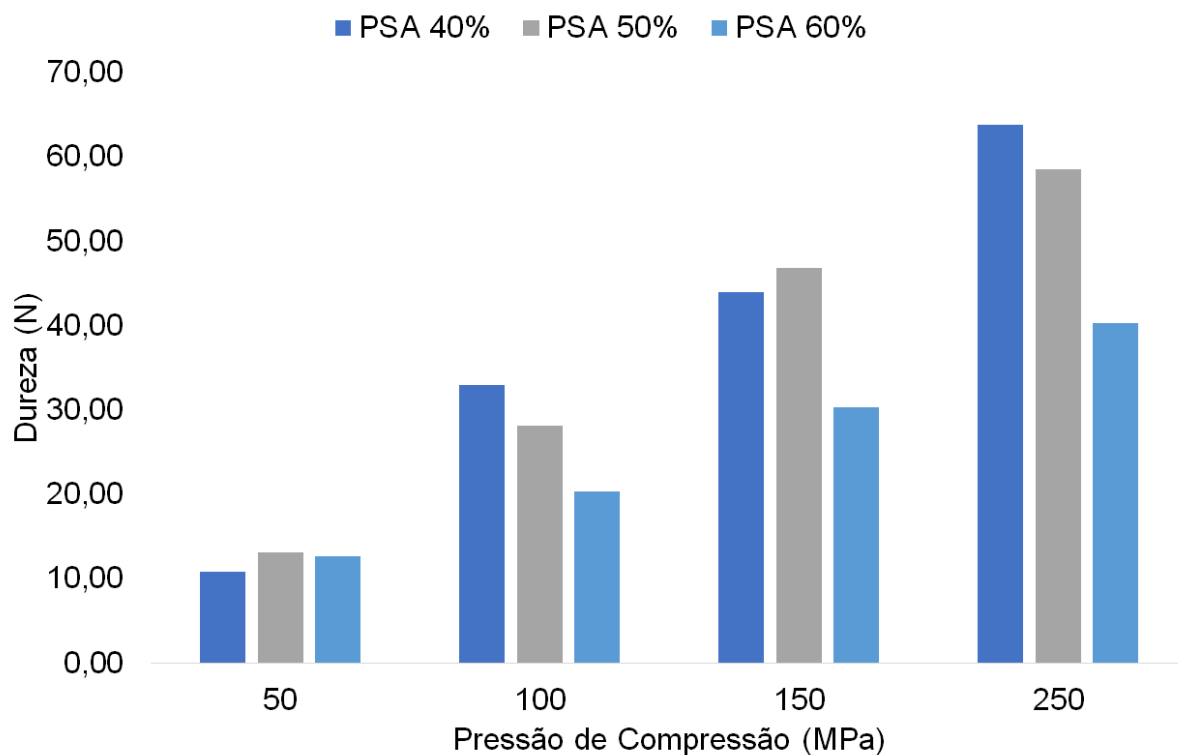
A caracterização dos comprimidos obtidos com os produtos de *S. mombin* permitiu verificar a viabilidade da produção de formas sólidas a partir da utilização do extrato seco por aspersão e grânulos obtidos por pré-compactação e extrusão.

5.6.1 Dureza

Como visualizado nas propriedades compressoriais das formulações contendo de 40% a 60% de PSA também houve modificação nos parâmetros avaliados para

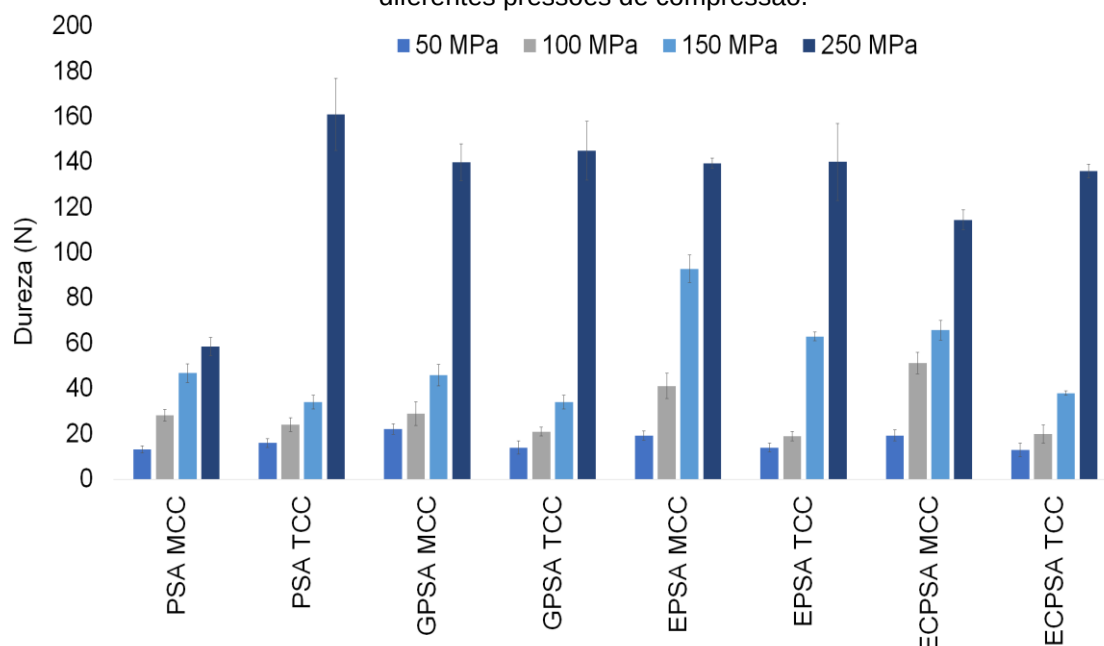
caracterização dos comprimidos. O aumento da proporção de extrato seco resultou em diminuição da dureza (Figura 30). Foi possível observar uma relação entre a pressão de compressão e o incremento da dureza dos comprimidos obtidos com as formulações do PSA e dos grânulos GPSA, EPSA e TCC com MCC e TCC (Figura 31). Os comprimidos com TCC obtiveram maior dureza em 250 MPa. Destacando o incremento da dureza dos comprimidos com PSA 50% e TCC, em comparação ao obtido com MCC. Permitindo obter comprimidos com PSA 50% através da compressão direta.

Figura 30 - Dureza dos comprimidos formulados com 40% a 60% de PSA e MCC sob diferentes pressões de compressão.



Fonte: Autoria própria.

Figura 31 - Dureza dos comprimidos formulados com PSA 50% e grânulos com MCC e TCC sob diferentes pressões de compressão.



Fonte: Autoria própria.

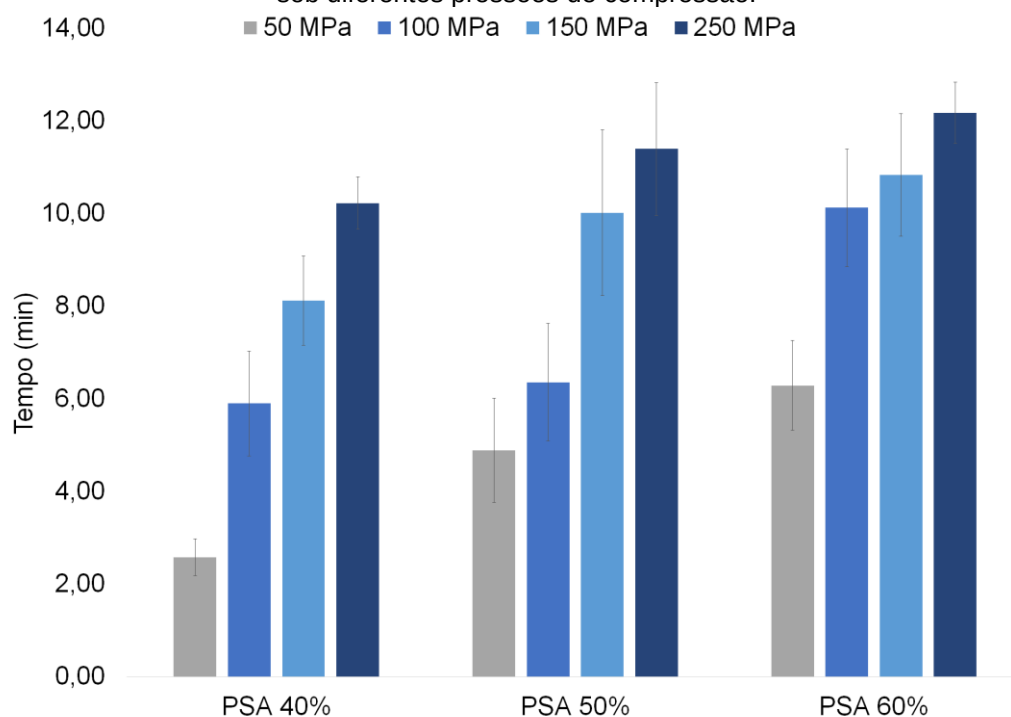
Apenas sob pressão de compressão de 150 MPa e 250 MPa os comprimidos com 40% e 50% de PSA alcançaram valores satisfatórios para resistência a pressão radial, 44,0 N e 46,86 com 150 MPa; 63,83 N e 58,5 N com 250 MPa, respectivamente, considerando que a dureza mínima para garantir a estabilidade física dos comprimidos é de 40 N (SANTANA et al., 2018).

Os comprimidos com TCC foram capazes de alcançar dureza de 161 N, 145 N, 140 N e 136 N para os comprimidos com PSA, GF, PEG e COM, respectivamente, quando comprimidos com 250 MPa. Os comprimidos com PSA obtiveram maior dureza provavelmente devido seu menor tamanho de partícula. Entretanto, a contribuição de TCC foi bastante significativa. Este resultado pode ser relacionado com os valores de RR desses comprimidos, elevada RR gera comprimidos mais resistentes, e TCC contribuiu para aumentar RR da formulação (MORKHADE, 2017; HAGELSTEIN; GERHART; WAGNER, 2018). Além do diluente, o co-processamento do PSA através da granulação também favoreceu a dureza dos comprimidos, mesmo com MCC, demonstrando que o co-processamento pode ser uma alternativa para melhorar características de qualidade de comprimidos obtidos a partir de matéria prima vegetal (OWUSU et al., 2019; RODRIGUEZ et al., 2019).

5.6.2 Desintegração

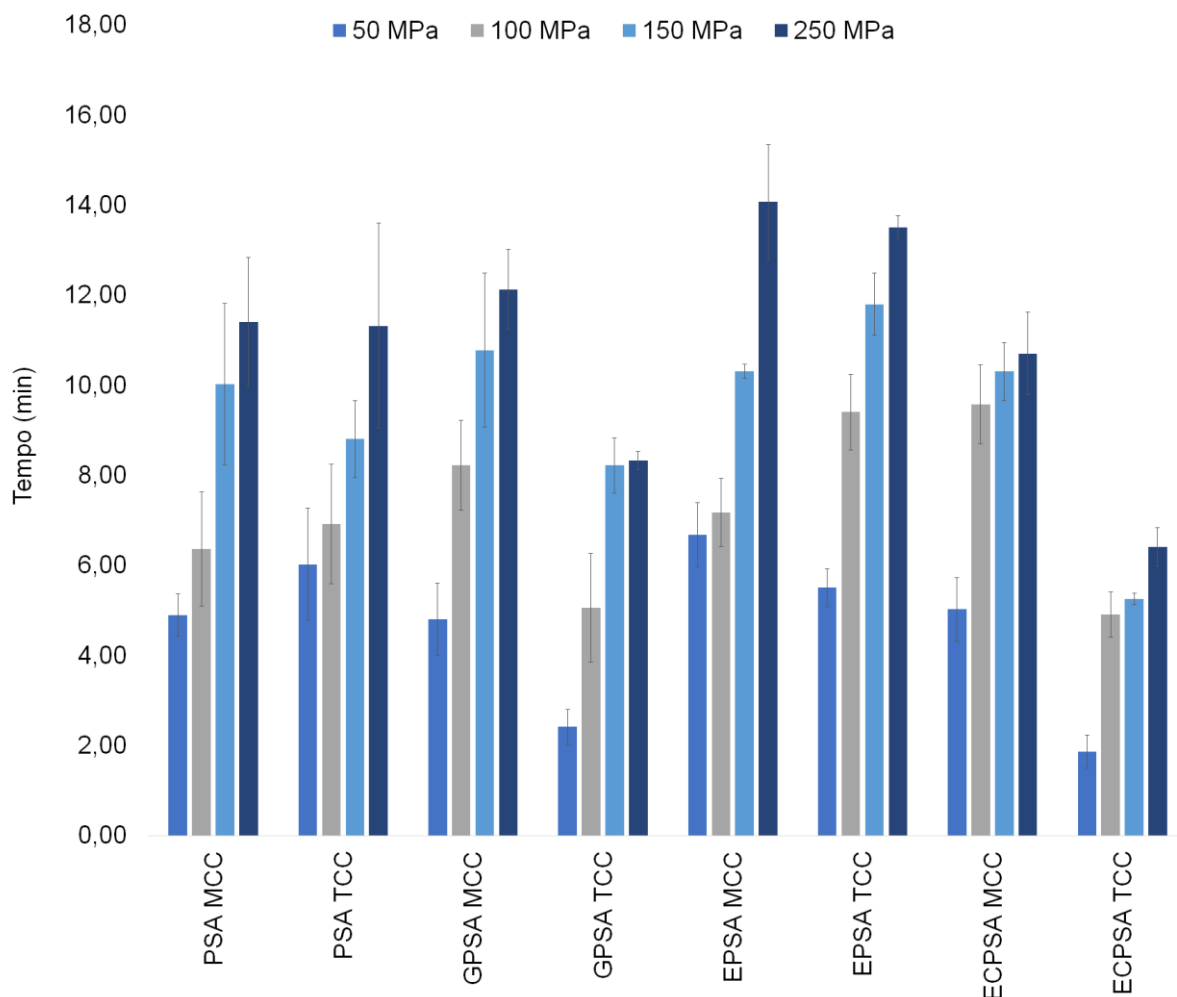
O tempo de desintegração aumentou com o aumento da proporção do PSA na formulação (Figura 32) e com o incremento da pressão de compressão. Os comprimidos com TCC mais uma vez apresentaram contribuições positivas nos resultados, como menor tempo de desintegração comparados aos obtidos com MCC, principalmente os comprimidos com COM (Figura 33).

Figura 32 - Tempo de desintegração dos comprimidos formulados com 40% a 60% de PSA e MCC sob diferentes pressões de compressão.



Fonte: Autoria própria.

Figura 33 - Tempo de desintegração dos comprimidos formulados com PSA 50% e grânulos com MCC e TCC sob diferentes pressões de compressão.



Fonte: Autoria própria.

O tempo de desintegração para todos os comprimidos testados ficaram dentro do especificado para comprimidos de liberação imediata (menor que 30 min), com maior tempo de desintegração alcançado de 12 min, um tempo satisfatório para comprimidos com princípio ativo de origem vegetal (SANTANA et al., 2018; BRASIL, 2019). É possível visualizar a interferência da proporção do extrato seco nas formulações com MCC, no entanto, os comprimidos de PSA 50% com TCC não mostraram diferença no tempo de desintegração comparados aos obtidos com MCC, apesar dos comprimidos com TCC serem mais duros, visto pelo teste de dureza.

A granulação por extrusão com PEG (EPSA) e por via seca (GPSA) não modificou o tempo de desintegração dos comprimidos. Por outro lado, os comprimidos com ECPSA desintegraram mais rápido, possivelmente devido ao maior tamanho de seus grânulos. A adição de TCC provocou maior redução no tempo de desintegração,

uma característica esperada para formulações com TCC, visto que a presença de TCC pode resultar em um tempo de desintegração rápido, em menos de um minuto, dependendo do princípio ativo (MORKHADE, 2017; HAGELSTEIN; GERHART; WAGNER, 2018).

Logo, tamanho de partícula, força de compressão e excipientes da formulação são os principais parâmetros que podem modificar o tempo de desintegração de comprimidos obtidos a partir de derivados vegetais como extrato seco por aspersão e grânulos. Avaliar e controlar esses parâmetros é fundamental, visto que o tempo de desintegração interfere no perfil de dissolução dos comprimidos, parâmetro importante para garantir que o princípio ativo chegue ao local de ação desejado em concentrações adequadas (NGUYEN et al., 2016; ZARMPI et al., 2017; MATJIA et al., 2019; OWUSU et al., 2019; YOUNG-GUK et al., 2019).

5.6.3 Perfil de dissolução

A liberação e solubilização dos marcadores também foi prejudicada pelo aumento da proporção de PSA na formulação. Já a troca de diluente, MCC por TCC, não trouxe grandes modificações para o perfil de dissolução dos comprimidos obtidos com TCC. No entanto o menor grau de molhabilidade foi observado para os comprimidos contendo MCC; enquanto a variação de PSA nas formulações não promoveu modificações na molhabilidade, visto pelo ângulo de contato apresentados na tabela 12.

O ângulo de contato (θ) é um parâmetro calculado pelo ângulo formado entre a interseção da interface sólido-líquido e vapor-líquido na superfície sólida e é obtido através da tangente ao longo da interface líquido-vapor (Figura 34). A avaliação do ângulo de contato é um parâmetro utilizado para avaliar a molhabilidade, através da capacidade da gota do líquido se espalhar na superfície do compacto. Ângulo de contato superior a 90° indica um material hidrofóbico, quanto menor o ângulo de contato formado mais hidrofílica é a superfície sólida (AGRAWAL et al., 2017; KIM; CHOI, 2018). A partir disto, os comprimidos de *Spondias mombin* podem ser considerados bastante hidrofílicos, tendo em vista o reduzido valor do ângulo de contato, até mesmo para os comprimidos formulados com os grânulos com compritol, polímero mais lipofílico. Esse comportamento era esperado devido a elevada

higroscopicidade do PSA que transferiu sua propriedade aos grânulos, e consequentemente, para os comprimidos (CALISKAN; DIRIM, 2016).

Tabela 12 - Ângulo de contato dos comprimidos obtidos com PSA 50% e grânulos GPSA, EPSA e ECPSA com MCC e TCC sob pressão de compressão de 250 MPa.

Amostras	θ			Média	DP
PSA 40%	34,9	39,7	39,8	38,1	2,29
PSA 50%	37,8	38,0	38,1	38,0	0,12
PSA 60%	34,2	39,1	35,5	36,3	2,07
PSA MCC	37,8	38,0	38,1	38,0	0,12
PSA TCC	32,1	33,6	33,4	33,0	0,66
GPSA MCC	45,0	43,3	44,1	44,1	0,69
GPSA TCC	37,6	34,7	36,4	36,2	1,19
EPSA MCC	41,7	45,0	43,1	43,3	1,35
EPSA TCC	35,0	36,7	36,8	36,2	0,83
ECPSA MCC	43,1	43,7	47,8	44,9	2,09
ECPSA TCC	40,2	44,0	45,4	43,2	2,20

Fonte: Autoria própria.

Onde: PSA 40%: comprimidos contendo 40% de extrato seco por aspersão; PSA 50%: comprimidos contendo 50% de extrato seco por aspersão; PSA 60%: comprimidos contendo 60% de extrato seco por aspersão; PSA MCC: comprimidos contendo 50% de produto seco por aspersão com celulose micrcristalina; PSA TCC: comprimidos contendo 50% de produto seco por aspersão com citrato tricálcico; GPSA MCC: comprimidos contendo 50% de grânulos por via seca com celulose micrcristalina; GPSA TCC: comprimidos contendo 50% de grânulos por via seca com citrato tricálcico; EPSA MCC: comprimidos contendo 50% de grânulos obtidos por extrusão com polietilenoglicol e celulose micrcristalina; EPSA TCC: comprimidos contendo 50% de grânulos obtidos por extrusão com polietilenoglicol e citrato tricálcico; ECPSA MCC: comprimidos contendo 50% de grânulos obtidos por extrusão com compritol e celulose micrcristalina; ECPSA TCC: comprimidos contendo 50% de grânulos obtidos por extrusão com compritol e citrato tricálcico; θ : ângulo de contato; DP: desvio padrão.

Figura 34 - Fotografia do gotejamento na superfície do comprimido contendo 50% de PSA e MCC sob pressão de compressão de 250 MPa para calcular o ângulo de contato.



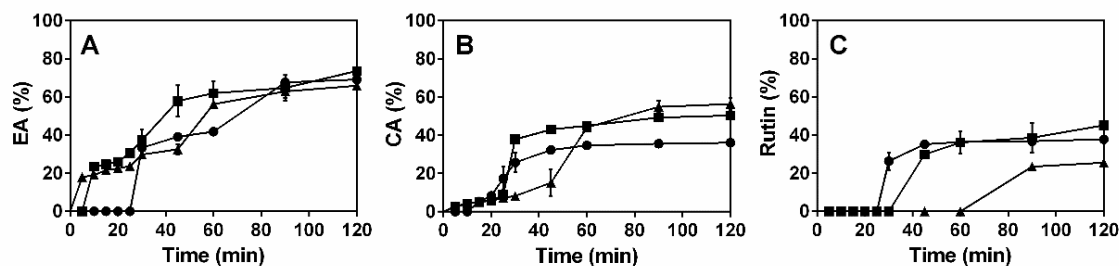
Fonte: Autoria própria.

O teste de dissolução configura um importante parâmetro para estabelecer a qualidade de comprimidos obtidos de derivados vegetais. O teste de dissolução pode ser definido como a taxa na qual uma substância é dissolvida de uma forma farmacêutica sólida em um meio líquido em função do tempo (USP, 2018). Visa, durante o desenvolvimento da formulação, obter informações sobre as características de liberação da substância (marcadores) de uma formulação em condições de teste padronizadas para garantir biodisponibilidade adequada e reproduzível, correlacionando a taxa dissolvida *in vitro* com a concentração plasmática após a administração oral da substância em uma forma farmacêutica sólida (DISCH; DREWE; FRICKER, 2017). Portanto, o teste de dissolução *in vitro* é reconhecido como uma etapa fundamental no desenvolvimento e controle de qualidade de produtos farmacêuticos.

O perfil de dissolução pode sofrer alteração de vários fatores, em comprimidos de origem vegetal destacam-se a complexidade e variabilidade química, que podem influenciar a taxa de dissolução, além de parâmetros envolvidos no processo de obtenção da forma sólida, neste caso a resistência à compressão, adjuvantes da formulação e solubilidade do marcador no meio de dissolução (CHOWDARY et al., 2014).

Pôde ser observado nos resultados do perfil de dissolução para os comprimidos contendo elevado teor de extrato seco (Figura 35) que a proporção do PSA foi um parâmetro que causou modificação no perfil de liberação.

Figura 35 - Perfil de dissolução dos comprimidos de PSA (40%, 50 % a 60%) formulados com MCC sob pressão de compressão de 250 MPa.



Fonte: Autoria própria.

Onde: PSA 40% (●); PSA 50% (■); PSA 60% (▲); EA: ácido elágico; CA: ácido clorogênico; RUTIN: rutina.

A formulação contendo 40% de PSA teve um início de liberação mais lento do que as outras formulações, iniciando a liberação do ácido elágico (EA) após 20 minutos, diferentemente dos comprimidos contendo 50% e 60% de PSA, que apresentaram liberação do EA a partir de 10 minutos. Embora comprimidos contendo 50% de PSA tenham mais de 60% de EA dissolvido em 45 minutos, nenhuma das formulações mostrou características de dissolução compatíveis com a liberação imediata (pelo menos 75% de material dissolvido em 45 minutos) (MBAMALU; SYCE; SAMSODIEN, 2017).

Para os marcadores ácido clorogênico (CA) e rutina (RUT), todas as formulações apresentaram menos de 60% de porcentagem dissolvida após 120 minutos. A formulação de 60% PSA apresentou um início de liberação mais lento para RUT e uma menor porcentagem de dissolução (aproximadamente 20%) quando comparada às outras formulações.

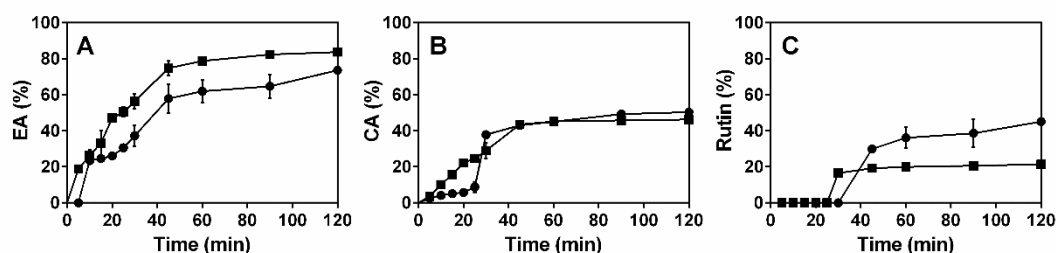
Apesar das diferentes proporções de PSA nas formulações, foi observado um platô entre 65% e 75% na taxa de liberação no tempo máximo (120 min). Esse platô pode ser formado quando ocorre saturação do meio de dissolução, dificultando a solubilização das substâncias de interesse devido à barreira de difusão existente (SANTANA et al., 2018).

Para minimizar os efeitos do gradiente de concentração e manter a condição *sink*, a concentração do princípio ativo não deve exceder 10 a 15% de sua solubilidade máxima no meio de dissolução. Devido à complexidade química do material, é difícil manter a condição de *sink* para produtos com ingrediente ativo vegetal em testes como o perfil de dissolução. Além dos marcadores que contribuem para a saturação do meio, outras substâncias que não estão sendo quantificadas interferem no sistema,

excedendo a razão massa/volume do meio de dissolução. Assim, é possível verificar a necessidade de estudar o perfil de dissolução de comprimidos contendo derivados vegetais como ingrediente farmacêutico ativo, a fim de avaliar a taxa de dissolução de seus marcadores e estabelecer uma relação com a biodisponibilidade do ingrediente ativo vegetal, que é essencial para a ação farmacológica deste medicamento (COSTA et al., 2011; GRAY, 2018).

Os comprimidos obtidos por compressão direta com PSA 50% modificando o diluente (MCC e TCC) apresentaram perfis de dissolução semelhantes, considerando o início da liberação dos marcadores. Em relação à porcentagem total dissolvida após 120 min, as formulações com MCC apresentaram melhor desempenho para EA, mas para RUT as formulações com TCC alcançaram maior porcentagem de dissolução. E não foi observada diferença na quantidade dissolvida para CA com a modificação do diluente nas formulações (Figura 36).

Figura 36 - Perfil de dissolução dos comprimidos de PSA 50% formulados com MCC ou TCC sob pressão de compressão de 250 MPa.



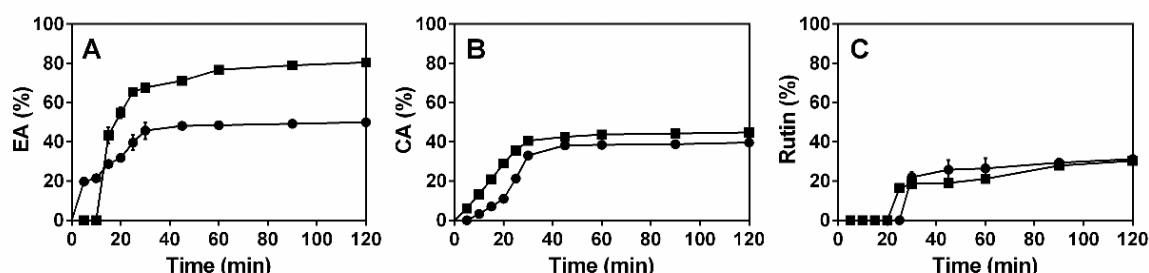
Fonte: Autoria própria.

Onde: PSA 50% TCC (●); PSA 50% MCC (■); EA: ácido elágico; CA: ácido clorogênico; RUTIN: rutina.

Os perfis de dissolução dos comprimidos contendo grânulos obtidos por via seca (GPSA) e diluentes MCC e TCC mostraram diferenças apenas para o marcador EA, os demais CA e RUT obtiveram uma taxa máxima de dissolução de aproximadamente 40%.

Para EA, o início da liberação e a porcentagem de dissolução variaram consideravelmente, com a formulação contendo MCC mostrando o início mais lento, no entanto, atingindo uma taxa de dissolução de 80% após 120 minutos. Enquanto a formulação contendo TCC mostrou um início de liberação mais rápido, no entanto, após 30 minutos, sua porcentagem dissolvida atingiu 40% de platô até o último ponto em 120 minutos (Figura 37).

Figura 37 - Perfil de dissolução dos comprimidos de GPSA formulados com MCC ou TCC sob pressão de compressão de 250 MPa.

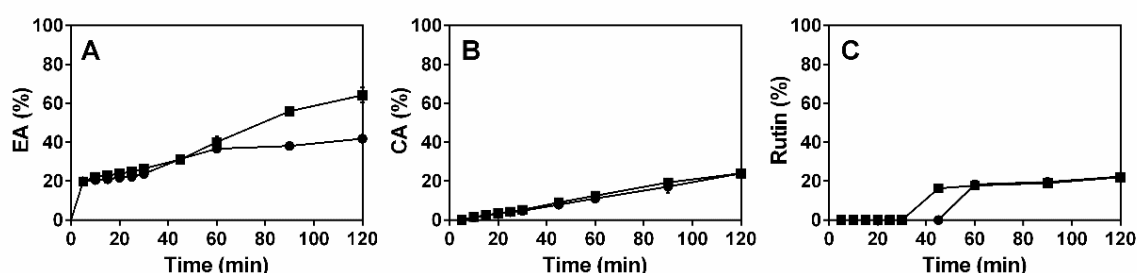


Fonte: Autoria própria.

Onde: GPSA TCC (●); GPSA MCC (■); EA: ácido elágico; CA: ácido clorogênico; RUTIN: rutina.

O desempenho de dissolução dos comprimidos feitos a partir de grânulos extrusados empregando polietilenoglicol 6000 (PEG6000) foi o menor de todos. Os comprimidos não foram capazes de se desintegrar completamente, e a porcentagem de dissolução dos marcadores foi a mais baixa obtida em comparação com os outros comprimidos. Mesmo com essa baixa porcentagem, os comprimidos com MCC dissolveram e liberaram aproximadamente 60% da massa de EA, enquanto os comprimidos com TCC não excederam 40% ao final dos 120 min. Para CA e RUT, o percentual dissolvido é ainda menor, em torno de 20%, sem diferença em relação ao diluente empregado. Os perfis de dissolução dos comprimidos granulados obtidos por extrusão da mistura PEG6000 e diferentes diluentes são mostrados na figura 38.

Figura 38 - Perfil de dissolução dos comprimidos de EPSA formulados com MCC ou TCC sob pressão de compressão de 250 MPa.



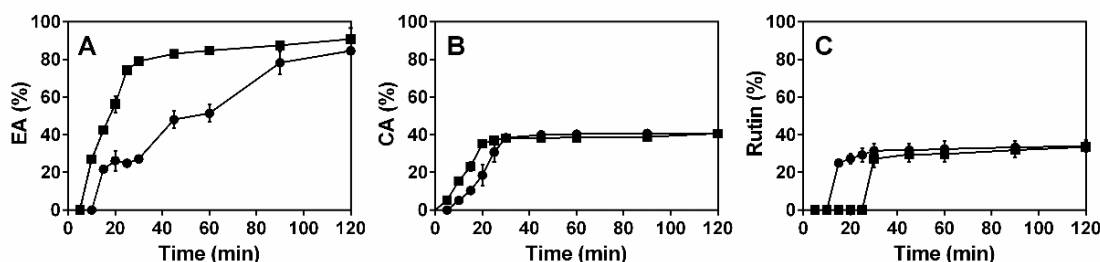
Fonte: Autoria própria.

Onde: EPSA TCC (●); EPSA MCC (■); EA: ácido elágico; CA: ácido clorogênico; RUTIN: rutina.

Comprimidos produzidos a partir de grânulos por extrusão empregando compritol (ECPA) apresentaram melhor desempenho no perfil de dissolução. Com início de liberação rápido e alta porcentagem dissolvida após 120 min, independente

do diluente utilizado. No entanto, como mostrado na figura 39, a formulação com MCC em menos de 40 min atinge 60% da massa de EA dissolvida, enquanto a formulação com TCC é menor que 40%. Para CA e RUT, o perfil de dissolução foi muito semelhante, atingindo uma porcentagem dissolvida de 40% e 30%, respectivamente.

Figura 39 - Perfil de dissolução dos comprimidos de ECPSA formulados com MCC ou TCC sob pressão de compressão de 250 MPa.



Fonte: Autoria própria.

Onde: ECPSA TCC (●); ECPSA MCC (■); EA: ácido elágico; CA: ácido clorogênico; RUTIN: rutina.

A escolha dos marcadores para o desenvolvimento do método de dissolução de um produto de origem vegetal é uma etapa importante, onde características como solubilidade da substância no meio de dissolução, degradação da substância no pH do meio e problemas relacionados à saturação do meio por substâncias desinteressantes devem ser consideradas. Isso se deve ao fato de uma matriz complexa com diferentes substâncias, as quais, por sua vez, possuem diferentes propriedades físico-químicas (CHOWDARY et al., 2014; DISCH; DREWE; FRICKER, 2017).

Para os comprimidos de *Spondias mombin*, os marcadores selecionados foram EA, CA e RUT classificados como polifenóis, um grupo de substâncias abundantes nessa espécie cuja literatura sugere envolvimento na atividade biológica ligada à espécie (AYOKA et al., 2006; BRITO et al. al., 2018; CABRAL et al., 2016; SAMPAIO et al., 2018; ELUFIOYE et al., 2017; SABIU et al., 2016).

O ácido elágico (EA) foi a substância que apresentou o melhor desempenho para o método de dissolução empregado. Enquanto os marcadores: ácido clorogênico (CA) e rutina (RUT), em geral, não apresentaram bom perfil de dissolução. A rutina como flavonoide glicosilado pode ser mais suscetível à degradação do pH do meio de dissolução (MBAMALU; SYCE; SAMSODIEN, 2017), explicando a baixa concentração obtida nos comprimidos de *S. mombin*. No entanto, na dissolução de comprimidos obtidos com matéria prima vegetal parece ser comum obter taxa de liberação menor

que 100%, como observado para os comprimidos de *Ximenia americana* L., a taxa de dissolução máxima obtida foi de 70%, os comprimidos com *Spondias mombin*, alcançaram taxa de dissolução superior a 80% (SANTANA et al., 2018).

A baixa solubilidade em água do ácido clorogênico pode dificultar seu uso como um marcador para a espécie. Outra característica importante para estabelecer o marcador ideal é a avaliação das propriedades físico-químicas das substâncias, considerando a adequação do pH do meio de dissolução ao pKa das moléculas. EA, CA e RUT têm constante de dissociação de 5,54; 3,33 e 6,43, respectivamente, assim, em pH básico (6,8), ocorreria uma melhor solubilização dos marcadores. Entre os marcadores do PSA, o EA é o composto mais lipofílico, levando em consideração o coeficiente de partição (1.1) e a estrutura química. Ajustar o pH do meio de dissolução para básico (6,8) resultaria em mais moléculas não ionizadas, mais permeáveis às membranas celulares, alcançando maior absorção (BOU-CHACRA et al., 2017; CHEN; GAO; DUAN, 2017; HAMED et al., 2017). No entanto, testes com o pH apropriado devem ser feitos para apoiar a hipótese.

As modificações do insumo ativo (PSA) para produzir comprimidos a partir do processo de granulação, por pré-compactação ou extrusão, não favoreceu o processo de dissolução dos marcadores, observado na porcentagem de massa dissolvida para o ácido elágico, sendo aproximadamente 80% em formulações com PSA ou grânulos, exceto para a formulação que contém grânulos por extrusão com compritol.

A porcentagem de ácido elágico dissolvida foi muito próxima de 100%, evidenciando o favorecimento do perfil de dissolução utilizando esses grânulos na formulação, além da uniformidade com a qual o ácido elágico é liberado desde os minutos iniciais, antes de 40 minutos, mais de 75% de ácido elágico já havia sido liberado, característica de uma formulação de liberação imediata. Apesar do resultado positivo para a taxa de dissolução de ácido elágico, em outro estudo que utilizou compritol para aumentar a solubilidade do princípio ativo vegetal, não houve incremento da solubilidade para o extrato testado (CORTES-ROJAS et al., 2018).

Compritol é um polímero bastante utilizado em formulações sólidas ou semissólidas para melhorar a biodisponibilidade de drogas pouco solúveis ou insolúveis. É composto por três gliceróis de cadeia carbônica longa, que favorece sua propriedade lipofílica e ligação com os compostos da formulação (ALJAEID; HOSNY, 2018; GNANANATH; NATARAJ; GANGA-RAO, 2017; KUMAR et al., 2018;

BANERJEE; PILLAI, 2019; EL-GIZAWY; EL-MAGHRABY; HEDAYA, 2019; GARG et al., 2019).

A aplicação do processo de extrusão, bem como o uso do comprimido como polímero, foi responsável pelo aumento das características de dissolução dos comprimidos de *S. mombin*. O método de extrusão tem a capacidade de aumentar a solubilidade de substâncias pouco solúveis em água, seja por modificação do estado cristalino ou por tamanho de partícula, uma característica importante para produtos farmacêuticos, que por sua vez está relacionada à disponibilidade do princípio ativo (REN et al., 2019).

A escolha dos excipientes para produzir formas farmacêuticas, especialmente os comprimidos, é uma etapa importante do processo, que deve ser feita de acordo com a necessidade e função do excipiente. Os excipientes devem atender além das necessidades mecânicas compressoriais do comprimido, as necessidades biofarmacêuticas para promover a dissolução da substância ativa.

A modificação do diluente nos comprimidos analisados não favoreceu o processo de dissolução, uma vez que as formulações contendo MCC apresentaram maior porcentagem de ácido elágico dissolvido. Embora o TCC seja uma alternativa à obtenção de comprimidos por compressão direta ou granulação (HAGELSTEIN; GERHART; WAGNER, 2018), não apresentou desempenho melhor que o MCC no perfil de dissolução para os comprimidos de *S. mombin*.

5.7 ATIVIDADE ANTIFÚNGICA

A atividade antifúngica do PSA, ESH, frações e grânulos de *S. mombin* para as cinco cepas de *Candida* spp. testadas apresentaram valores de concentração inibitória e fungicida mínima entre 1,56 µg/mL a 1000 µg/mL, como é possível visualizar nas tabelas 13 e 14, respectivamente. Entretanto, nem todas as amostras conseguiram inibir o crescimento fúngico de todas as espécies testadas.

Os melhores resultados foram obtidos com a fração acetato de etila e os extrusados com comprimido (ECPSA), com destaque para as cepas de *Candida* não *Candida albicans* (C. nCa). Diante desse resultado pode-se inferir que a concentração dos compostos fenólicos na fração acetato de etila favoreceu a atividade antifúngica, sendo estes compostos amplamente relacionados a esta atividade biológica; enquanto, o ECPSA melhorou a solubilidade desses compostos, evidenciado no teste

de dissolução, favorecendo assim a atividade (MORAIS et al., 2017; MOUSSAOUI et al., 2019).

Tabela 13 - Concentração Inibitória Mínima para os produtos de *S. mombin*.

Cepas	Concentração Inibitória Mínima (µg/mL)						
	PSA	ESH	FAE	FH	FAQ	ECPSA	EPSA
<i>C. albicans</i>	1000	ND	ND	ND	ND	100	400
<i>C. tropicalis</i>	1000	1000	500	500	1000	25	400
<i>C. glabrata</i>	1000	1000	31,25	1000	ND	400	1000
<i>C. parapsilosis</i>	62,50	31,25	31,25	62,50	62,50	50	400
<i>C. krusei</i>	1000	1000	31,25	250	1000	1,56	800

Fonte: Autoria própria.

Onde: PSA: Extrato Seco por Aspersão; ESH: Extrato Seco Hidrolisado; FAE: Fração Acetato de Etila; FH: Fração Hexânica; FAQ: Fração Aquosa; ECPSA: Grânulo extrusado com compritol; EPSA: Grânulo extrusado com polietilenoglicol 6000.

Apesar da contribuição positiva da molécula de açúcar na atividade antifúngica dos compostos fenólicos ser bem relatada na literatura (SELEEM; PARDI; MURATA, 2017; JIN, 2019; VENEGAS et al., 2019) esta relação não foi observada para *S. mombin*, comparando as CIM do PSA com as do ESH (Tabela 13 e 14). No entanto, a concentração dos compostos fenólicos glicosilados na fração acetato de etila teve grande influência na atividade antifúngica, resultando em menores CIM para as cepas de não *Candida albicans* *Candida* (SELEEM; PARDI; MURATA, 2017; YANG et al., 2017).

Tabela 14 - Concentração Fungicida Mínima para os produtos de *S. mombin*.

Cepas	Concentração Fungicida Mínima (µg/mL)						
	PSA	ESH	FAE	FH	FAQ	ECPSA	EPSA
<i>C. albicans</i>	1000	ND	ND	ND	ND	200	400
<i>C. tropicalis</i>	1000	1000	500	500	1000	50	400
<i>C. glabrata</i>	>1000	>1000	31,25	>1000	ND	>1000	>1000
<i>C. parapsilosis</i>	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	50	1000
<i>C. krusei</i>	>1000	>1000	31,25	>1000	>1000	1,56	>1000

Fonte: Autoria própria.

Onde: PSA: Extrato Seco por Aspersão; ESH: Extrato Seco por Aspersão Hidrolisado; FAE: Fração Acetato de Etila; FH: Fração Hexânica; FAQ: Fração Aquosa; ECPSA: Grânulo extrusado com compritol; EPSA: Grânulo extrusado com polietilenoglicol 6000.

A fração acetato de etila conta com a presença de monômeros de taninos hidrolisáveis, substâncias capazes de complexar com proteínas e carboidratos, sugerindo um provável mecanismo de ação. Os taninos, são reconhecidamente ativos contra fungos na literatura, e a atividade observada é relacionada a complexação com o ergosterol ou polissacarídeos presentes na membrana da célula fúngica (MORAES et al., 2015; MOREY et al., 2016; CARVALHO et al., 2018; BEHBEHANI et al., 2019). Neste sentido, frações ricas em polifenóis estão normalmente associadas a melhor atividade antifúngica, antioxidante e antibacteriana (CARVALHO et al., 2018).

O extrusado com compritol (ECPSA) apresentou melhor resultado considerando a CIM (*C. albicans*: 100 µg/mL; *C. tropicalis*: 25 µg/mL; *C. glabrata* 400 µg/mL; *C. parapsilosis* 50 µg/mL; *C. krusei*: 1,56 µg/mL) e CFM (*C. albicans*: 200 µg/mL; *C. tropicalis*: 50 µg/mL; *C. parapsilosis* 50 µg/mL; *C. krusei*: 1,56 µg/mL) para a maioria das cepas testadas, quando comparado ao PSA, ESH e as frações. Porém, para *C. glabrata*, o ECPSA promoveu apenas atividade fungistática. No entanto, conseguiu inibir o crescimento (CIM: 100 µg/mL) e levar a morte celular de *C. albicans* até então resistentes ao PSA, ESH e frações de *S. mombin*. Apesar desses produtos apresentarem mesma constituição química, a maior solubilidade dos ECPSA, e consequentemente dos compostos ativos de *S. mombin*, parece ser um fator determinante para esse resultado (MARTINS et al., 2015; GNANANATH; NATARAJ; RAO, 2017). O extrusado obtidos com PEG 6000 (EPSA) não revelou o mesmo desempenho. A resposta observada na CIM e CFM, pode ter sido consequência da interação entre as hidroxilas presentes no PEG com as hidroxilas dos polifenóis, dependendo da intensidade da interação e da ligação formada há prejuízo na liberação e solubilização dos ativos da matriz do grânulo, como evidenciado no teste de dissolução pela baixa taxa de dissolução alcançada pelos comprimidos com EPSA (VERHOEVEN et al., 2009; ALIPANAHI et al., 2019).

Candida glabrata e *C. albicans* foram as cepas mais resistentes aos produtos de *S. mombin*, enquanto *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei* foram as mais sensíveis. Por outro lado, os resultados obtidos para as demais cepas de *Candida* foram relevantes, considerando a patogenicidade desse gênero representado em números elevados de morbidade e mortalidade, a atividade observada pelos produtos de *S. mombin* pode constituir uma alternativa para mais pesquisas de novos agentes antifúngico de origem vegetal (DIGE; NYVAD, 2019).

A relação entre polifenóis e atividade antifúngica é bem relatada na literatura. Não diferentemente, os compostos fenólicos encontrados no PSA de *S. mombin*, como ácido elágico, ácido clorogênico e rutina são citados como responsáveis pela atividade antifúngica encontrada nos preparados de plantas que os contém (COSTA et al., 2017; DUTREIX et al., 2018). Esses compostos podem agir impedindo a síntese de ergosterol, ou induzir a despolarização da membrana celular, resultando em deformação da membrana, e consequentemente, ruptura da célula, impedindo o crescimento e proliferação celular, bem como, em fatores de virulência como a produção de biofilme (SHAHZAD et al., 2014; SELEEM; PARDIA; MURATA, 2017; SHARMA; KHAN; MANZOOR, 2016; KVASNICKOVA et al., 2015; GONZÁLEZ et al., 2017; ZHANG et al., 2019).

Apesar dos resultados obtidos para atividade antifúngica figurarem testes preliminares, os derivados das folhas de *S. mombin*, demonstraram resultados positivos que estimulam o desenvolvimento de novos estudos que consolidem estes achados.

6 CONCLUSÕES

O produto seco por aspersão (PSA) das folhas de *Spondias mombin* foi submetido a aglomeração através de granulação por via seca e extrusão. Os procedimentos e os excipientes avaliados promoveram melhoras tecnológicas importantes nos sistemas particulados obtidos a partir do PSA de *S. mombin*, como o aumento do tamanho médio de partícula, fluxo, e maior resistência a aplicação de força de compressão.

A avaliação do perfil de deformação dos sistemas particulados revelou que os materiais apresentam fluxo plástico como principal mecanismo de deformação, característica desejável para preparação de formas farmacêuticas obtidas por compressão. Apesar do comportamento plástico, o PSA apresentou limitação quanto seu limite de deformação plástica quando submetido a elevada pressão de compressão, transferindo essa característica plástica para a formulação contendo elevado teor de PSA (60%), dificultando a formação dos compactos.

Por outro lado, parâmetros como: compactabilidade, compressibilidade, dureza e tempo de desintegração, apresentaram melhoria tanto pelo aumento da pressão de compressão, quanto pela adição de excipientes (celulose microcristalina e tricálcio citrato). A granulação por extrusão também resultou na melhoria das propriedades tecnológicas do PSA. Porém, o extrusado preparado com Compritol foi responsável por incrementos mais significativos nas características mecânicas e biofarmacêuticas, com maior solubilidade dos marcadores para a espécie, visto pelos parâmetros alcançados com pressão de compressão de 250 MPa e TCC: dureza (140 N), tempo de desintegração (<8 min) e taxa de liberação (cerca de 90% de ácido elágico).

Resultados positivos também foram alcançados para atividade antifúngica a partir dos extrusados com Compritol para *Candida krusei* com CMI e CMF de 1,56 µg/mL.

Desta forma, a inclusão de excipientes foi fundamental para viabilizar a produção de comprimidos contendo elevado teor do produto seco de *S. mombin*. A granulação (compactação e extrusão) melhoram as características tecnológicas e reológicas do produto seco de *S. mombin*. Além disso, o emprego de excipiente melhorou a solubilidade dos fitocompostos.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, M.; SAEED, F.; MUHAMMAD ANJUM, F.; AFZAAL, M.; TUFAIL, T.; SHAKEEL BASHIR, M. et al. Natural polyphenols: An overview. **International Journal of Food Properties**, v. 20 (8), p. 1689-169, 2017.
- ABO, K. A.; OGUNLEYE, V. O.; ASHIDI, J. S. Antimicrobial potential of *Spondias mombin*, *Croton zambesicus* and *Zygotritonia crocea*. **Phytotherapy research**, v. 13, p. 494-497, 1999.
- ACCIOLY, M. P.; BEVILAQUA, C. M. L.; FERNANDA C.M. RONDON, F. C. M.; MORAIS, S. M.; MACHADO, L. K. A.; ALMEIDA, C. A. et al. Leishmanicidal activity in vitro of *Musa paradisiaca* L. and *Spondias mombin* L. fractions. **Veterinary Parasitology**, v. 187, p. 79– 84, 2012.
- ACEVEDO, L. M.; ZARAGOZA, M. L. Z.; ROMERO, G. V.; ELVIRA, S. M.; GUERRERO, D. Q. Evaluation of the lubricating effect of magnesium stearate and glyceryl behenate solid lipid nanoparticles in a direct compression process. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 545, p. 170-175, 2018.
- ADEDOKUN, M.O.; OLADOYE, A. O.; OLUWALANA, S. A.; MENDIE, I. I. Socio-economic importance and utilization of *Spondias mombin* in Nigeria. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, p. 232-234, 2010.
- AGRAWAL, G.; NEGI, Y. S.; PRADHAN, S.; DASH, M.; SAMAL, S. K. Wettability and contact angle of polymeric biomaterials. In: TANZI, M. C.; FARÉ, S. **Characterization of polymeric biomaterials**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-08-100737-2.00003-0>>, 2017.
- AHMADI, A.; MAHMOUDI, S.; REZAIE, S.; HASHEM, S. J.; DANNAOUI, E.; BADALI, H. et al. In vitro synergy of echinocandins with triazoles against fluconazole-resistant *Candida parapsilosis* complex isolates. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.11.003>>, 2019.
- ALI, M.A.; YUSOF, Y. A.; CHIN, N. L.; IBRAHIM, M. N.; MUNEER, S. b development and standardization of *Moringa oleifera* leaves as a natural dietary supplement. **Journal of Dietary Supplements**, v. 16 (1), p. 66-85, 2019.
- ALIPANAHI, Z.; FATAHNIA, F.; JAFARI, H.; TAASOLI, G.; ALAMOUTI, H. M.; BARRETT, D. et al. Effect of oak acorn with or without polyethylene glycol in diets containing extruded soybean on milk fatty acid profile, ruminal fermentation and plasma metabolites of lactating goats. **Livestock Science**, v. 221, p. 57-62, 2019.
- ALJAEID, B. M.; HOSNY, K. M. Fabrication and evaluation of phytomenadione as a nanostructure lipid carrier for enhancement of bioavailability. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 23 (4), p. 382-386, 2018.

AN, J. P.; DANG, L. H.; HA, T. K. Q.; PHAM, H. T. T.; LEE, B. W.; CHUL HO LEE, C. H. et al. Flavone glycosides from *Sicyos angulatus* and their inhibitory effects on hepatic lipid accumulation. **Phytochemistry**, v. 157, p. 53-63, 2019.

APEJI, Y. E.; OLAYEMI, O. J.; ANYEBE, S. N.; OPARAECH, C.; ORUGUN, O. A.; OLOWOSULU, A. K.; et al. Impact of binder as a formulation variable on the material and tableting properties of developed co-processed excipients. **SN Applied Sciences**. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/s42452-019-0585-2>>, 2019.

APEJI, Y. E.; OYI, A. R.; ISAH, A. B.; TERYILA S. ALLAGH, T. S.; MODI, S. R.; BANSAL, A. K. Development and optimization of a starch-based co-processed excipient for direct compression using mixture design. **AAPS PharmSciTech**, v.19 (2), p. 866-880, 2018.

ARAB, H. H.; GAD, A. M.; FIKRY, E. M.; EID, A. H. Ellagic acid attenuates testicular disruption in rheumatoid arthritis via targeting inflammatory signals, oxidative perturbations and apoptosis. **Life Sciences**, v. 239, 2019.

ARARUNA, A. R. O. **Micropartículas biodegradáveis contendo metotrexato para uso parenteral**. Tese: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2015.

ARIZA, M. T.; REBOREDO-RODRÍGUEZ, P.; CERVANTES, L.; SORIA, C.; MARTÍNEZ-FERRI, E.; GONZÁLEZ-BARREIRO, C. et al. Bioaccessibility and potential bioavailability of phenolic compounds from achenes as a new target for strawberry breeding programs. **Food Chemistry**, v. 248, p. 155–165, 2018.

AROMOLARAN, O.; BADEJO, O. K. Efficacy of fresh leaf extracts of *Spondias mombin* against some clinical bacterial isolates from typhoid patients. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**, v. 4, n. 6, p. 442-446, 2014.

ARORA, S.; ITANKAR, P. Extraction, isolation and identification of flavonoid from *Chenopodium album* aerial parts. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 8, p. 476-482, 2018.

ASUQUO, O. R.; OKO, O. O. K.; BROWNSON, E. S.; UMOETUK, G. B.; UTIN, I. S. Effects of ethanolic leaf extract of *Spondias mombin* on the pituitary gonadal axis of female Wistar rats. **Asian Pacific Journal of Reproduction**, v. 2, n. 3, p. 169-173, 2013.

ATANASOV, A. G.; WALTEBERGER, B.; PFERSCHY-WENZIG, E. M.; LINDER, T.; WAWROSCHE, C.; UHRIN, P. et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. **Biotechnology Advances**, v. 33, p. 1582–1614, 2015.

AUDITEAU, E.; CHASSAGNE, F.; BOURDY, G.; BOUNLU, M.; JOST, J.; LUNA, J. et al. Herbal medicine for epilepsy seizures in Asia, Africa e Latin America: A systematic review. **Journal Ethnopharmacology**, v. 234, p. 119-153, 2019.

AYOKA, A. O.; AKOMOLAFE, R. O.; IWALEWA, E. O.; AKANMU, M. A.; UKPONMWAN, O. E. Sedative, antiepileptic and antipsychotic effects of *Spondias*

mombin L. (Anacardiaceae) in mice and rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 103, n. 2, p. 166–175, 2006.

AYOKA, A. O.; OWOLABI, R. A.; BAMITALE, S. K.; AKOMOLAFE, R. O.; ALADESANMI, J. A.; UKPONMWAN, E. O. Effect of Fractionated Extracts and Isolated Pure Compounds of *Spondias mombin* (L. Anacardiaceae) Leaves on Novelty-Induced Rearing and Grooming Behaviours in Mice. **African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines**, v. 10 (5), p. 244-255, 2013.

BACCARIN, T.; DEBRASSI, A.; SOUZA, M.M.; YUNES, R.A.; MALHEIROS, A.; SILVA, R.M.L. Influence of process conditions on physicochemical properties and antinociceptive activity in vivo of spray-dried *Rapanea ferruginea* Mez. stem bark extract, **Powder Technology**, v. 291, p. 66-74, 2016.

BAKASATAE, N.; KUNWORARATH, N.; YUPANQUI, C. T.; VORAVUTHIKUNCHAI, S. P.; JOYCHARATA, N. Bioactive components, antioxidant, and anti-inflammatory activities of the wood of *Albizia myriophylla*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 28, n. 4, 2018.

BALUNAS, M. J.; KINGHORN, A. D. Drug discovery from medicinal plants. **Life Sciences**, v. 78, p. 431 – 441, 2005.

BANERJEE, S.; PILLAI, J. Solid lipid matrix mediated nanoarchitectonics for improved oral bioavailability of drugs. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 15 (6), p. 499–515, 2019.

BARBIERI, R.; COPPO, E.; MARCHESE, A.; DAGLIA, M.; SOBARZO-S´ANCHEZ, E.; NABAVI, S. F. et al. Phytochemicals for human disease: An update on plant-derived compounds antibacterial activity. **Microbiological Research**, v. 196, p. 44-68, 2017.

BASSANI, V. L.; PETROVICK, P. R. Desenvolvimento tecnológico de produtos farmacêuticos a partir de produtos naturais. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed. 2017.

BEHBEHANI, J. M.; IRSHAD, M.; SHREAZ, S.; KARCHED, M. Synergistic effects of tea polyphenol epigallocatechin 3-O-gallate and azole drugs against oral *Candida* isolates. **Journal de Mycologie Médicale**, v. 29, p. 158–167, 2019.

BENABDELAZIZ, I.; MARCOURT, L.; BENKHALED, M.; WOLFENDE, J.; HABA, H. Antioxidant and antibacterial activities and polyphenolic constituents of *Helianthemum sessiliflorum* Pers. Natural **Product Research**, v. 31 (6), p. 686-690, 2017.

BERARDI, A.; BISHARAT, L.; BLAIBLEH, A.; PAVONI L.; CESPI, M. A simple and inexpensive image analysis technique to study the effect of disintegrants concentration and diluents type on disintegration. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 107 (10), p. 2643-2652, 2018.

- BERINGHS, A. O.; SOUZA, F. M.; CAMPOS, A. M.; FERRAZ, H. G.; SONAGLIO, D. Technological development of *Cecropia glaziovii* extract pellets by extrusion-spheronization. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 23 (1), p. 160-168, 2013
- BEZERRA, I. C. F.; RAMOS, R. T. M.; FERREIRA, M. R. A.; LUIZ A.L. SOARES, L. A. L. Chromatographic profiles of extractives from leaves of *Eugenia uniflora*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 28, p. 92–101, 2018.
- BHUSARI, S. N.; MUZAFFAR, K.; KUMAR, P. Effect of carrier agents on physical and microstructural properties of spray dried tamarind pulp powder. **Powder Technology**, v. 266, p. 354–364, 2014.
- BHUTTO, A. A.; KALAY, S.; SHERAZI, S. T. H.; CULHA, M. Quantitative structure–activity relationship between antioxidant capacity of phenolic compounds and the plasmonic properties of silver nanoparticles. **Talanta**, v. 189, p. 174–181, 2018.
- BOCHMANN, E. S.; ÜSTÜNER, E. E.; GRYCZKE, A.; WAGNER, K. G. Predicting melt rheology for hot-melt extrusion by means of a simple Tg-measurement. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 119, p. 47–55, 2017.
- BORGES, A.; ABREU, A. C.; CARLA DIAS, C.; MARIA JOSÉ SAAVEDRA, M. J.; BORGES, F.; SIMÕES, M. New Perspectives on the Use of Phytochemicals as an Emergent Strategy to Control Bacterial Infections Including Biofilms. **Molecules**, v. 21, p. 877, 2016.
- BOU-CHACRA, N.; MELO, K. J. C.; MORALES, I. A.C.; STIPPLER, E. S.; KESISOGLOU, F.; YAZDANIAN, M. et al. Evolution of choice of solubility and dissolution media after two decades of biopharmaceutical classification system. **The AAPS Journal**, v. 19 (4), p. 989–1001, 2017.
- BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 6 ed. Brasília, DF, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº26, de 13 de maio de 2014**. Dispõe sobre registro de medicamentos fitoterápicos e o resgistro e notificação de produto tradicional fitoterápico. 2014.
- BRITO, S. A.; ALMEIDA, C. L. F.; SANTANA, T. I.; OLIVEIRA, A. R. S.; FIGUEIREDO, J. C. B.N.; ISIS TORRES SOUZA, I. S. et al. Antiulcer Activity and Potential Mechanism of Action of the Leaves of *Spondias mombin* L. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, p. 1–20, 26, 2018.
- BYEON, J. C.; AHN, J. B.; JANG, W. S.; LEE, S. E.; CHOI, J.; PARK, J. Recent formulation approaches to oral delivery of herbal medicines. **Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 49, p. 17–26, 2019.
- CABRAL, B.; SIQUEIRA, E. M. S.; BITENCOURT, M. A. O.; LIMA, M. C. J. S.; LIMA, A. K.; ORTMANN, C. F. C. et al. Phytochemical study and anti-inflammatory and antioxidant potential of *Spondias mombin* leaves. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 26, n. 3, p. 304–311, 1 maio 2016.

CALISKAN, G.; DIRIM, S. N. The effect of different drying processes and the amounts of maltodextrin addition on the powder properties of sumac extract powders. **Powder Technology**, v. 287, p. 308-314, 2016.

CALIXTO, J. B. The role of natural products in modern drug discovery. **Annals of the Brazilian Academy of Sciences**, v. 91 (3), 2019.

CAPECE, M.; HUANG, Z.; DAVÉ, R. Insight into a novel strategy for the design of tablet formulations intended for direct compression. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Disponível em: <doi:10.1016/j.xphs.2017.02.033.>, 2017.

CARVALHO, A. C. B.; PERFEITO, J. P. S.; SILVA, L. V. C.; RAMALHO, L. S.; MARQUES, R. F. O.; SILVEIRA, D. The Brazilian Market of herbal medicinal products and the impacts of the new legislation on traditional medicines. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 212, p. 29-35, 2018.

CARVALHO, R.S.; CAROLLO, C.A.; MAGALHÃES, J.C.; PALUMBO, J.M.C.; BOARETTO, A.G.; NUNES, I.C. et al. Antibacterial and antifungal activities of phenolic compound-enriched ethyl acetate fraction from *Cochlospermum regium* (mart. Et. Schr.) Pilger roots: Mechanisms of action and synergism with tannin and gallic acid. **South African Journal of Botany**, v. 114, p. 181–187, 2018.

CECHINEL-ZANCHETT, C. C.; SILVA, R. C. M. V. A. F.; TENFEN, A.; SIEBERT, D. A.; MICKE, G.; VITALI, L. et al. *Bauhinia forficata* link, a Brazilian medicinal plant traditionally used to treat cardiovascular disorders, exerts endothelium-dependent and independent vasorelaxation in thoracic aorta of normotensive and hypertensive rats. **Journal Ethnopharmacology**, v. 243, p. 112-118, 2019.

ÇELİK, E. E.; RUBIO, J. M. A.; ANDERSEN, M. L.; GÖKMEN, V. Interactions of dietary fiber bound antioxidants with hydroxycinnamic and hydroxybenzoic acids in aqueous and liposome media. **Food Chemistry**, v. 278, p. 294–304, 2019.

CHANG, S. Y.; SUN, C. C. Superior plasticity and tabletability of theophylline monohydrate. **Molecular Pharmaceutics**, v. 14, p. 2047–2055, 2017.

CHANG, Y. X.; YANG, J.; PAN, R. L.; CHANG, Q.; LIAO, Y. H. Anti-hygroscopic effect of leucine on spray-dried herbal extract powders. **Powder Technology**, v. 266, p. 388-395, 2014.

CHAROO, N. A. Critical excipient attributes relevant to solid dosage formulation manufacturing. **Journal of Pharmaceutical Innovation**. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12247-019-09372-w>>, 2019.

CHATTORAJ, S.; SHI, L. L.; SUN, C. C. Understanding the relationship between crystal structure, plasticity and compaction behaviour of theophylline, methyl gallate, and their co-crystal. **CrystEngComm**, v. 12, p. 2466-2472, 2010.

CHEN, Y.; GAO, Z.; DUAN, J.Z. Dissolution Testing of Solid Products. **Developing Solid Oral Dosage Forms**, p. 355–380, 2017.

CHEN, Y.; ZHOU, G.; MA, B.; TONG, J.; WANG, Y. Active constituent in the ethyl acetate extract fraction of *terminalia bellirica* fruit exhibits antioxidation, antifibrosis,

and proapoptosis capabilities in vitro. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, Disponível em: <<https://doi.org/10.1155/2019/5176090>>, 2019

CHOWDARY, H.; VENKAIAH, A.; SALEEM, V.; HEMAKUMAR, S.; SURENDRA, V.; PRASANNA, Y. Dissolution test as a quality control tool for herbal formulations - a comprehensive review. **International Journal of Innovative Pharmaceutical Research**, v. 5, 2014.

CIFUENTES, F.; PALACIOS, J.; KUZMICIC, J.; CARVAJAL, L.; MUNÓZ, F.; QUISPE, C. et al. Vasodilator and hypotensive effects of pure compounds and hydroalcoholic extract of *Xenophyllum poposum* (Phil) V. A funk (compositae) on rats. **Phytomedicine**, v. 50, p. 99-108, 2018.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE, Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts M60, 1 Ed, 2017.

CORTES-ROJAS, D. F.; SOUZA, C. R. F.; CHEN, M. J.; HOCHHAUS, G.; OLIVEIRA, W. P. Effects of lipid formulations on clove extract spray dried powders: Comparison of physicochemical properties, storage stability and in vitro intestinal permeation. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 23 (10), p. 1047-1056, 2018.

CORTÉS-ROJAS, D.F.; SOUZA, C.R.F.; OLIVEIRA, W.P. Assessment of stability of a spray dried extract from the medicinal plant *Bidens pilosa* L, Journal of King Saud University. **Engineering Sciences**, n. 28, p.141-146, 2016.

CORTHOUT, J.; PIETERS, L.A.; CLAEYS, M.; VANDEN-BERGHE, D.A.; VLIETINCK, A.J. Antiviral ellagitannins from *Spondias mombin*. **Phytochemistry**, v. 30 (4), p. 1129-1130, 1991.

CORTHOUT, J.; PIETERS, L.A.; CLAEYS, M.; VANDEN-BERGHE, D.A.; VLIETINCK, A.J. Antiviral Caffeoyl Esters From *Spondias mombin*. **Phytochemistry**, v. 31 (6), p. 1979-1981, 1992.

COSTA, A. R. T.; ALVES, S. F.; CONCEIÇÃO, E. C.; GARROTE, C. F. D.; PAULA, J. R.; BARA, M. T. F. Dissolution test of herbal medicines containing *Passiflora* sp. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 21 (3), p. 525–531, 2011.

COSTA, A. R.; SILVA, J. L.; LIMA, K. R. R.; ROCHA, M. I.; BARROS, L. M.; COSTA, F. G. M. et al. *Rhaphiodon echinus* (Nees and Mart) Schauer: Chemical, toxicological activity and increased antibiotic activity of antifungal drug activity and antibacterial. **Microbial Pathogenesis**, v. 107, p. 280-286, 2017.

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

DAVIS, M. T.; POTTER, C. B.; WALKER, G. M. Downstream processing of a ternary amorphous solid dispersion: The impacts of spray drying and hot melt extrusion on powder flow, compression and dissolution. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 544, p. 242-253, 2018.

DAZA, L. D.; FUJITA, A.; FÁVARO-TRINDADE, C. S.; RODRIGUES-RACHT, J. N.; GRANATO, D.; GENOVESE, M. I. Effect of spray drying conditions on the physical properties of Cagaita (*Eugenia dysenterica* DC.) fruit extracts. **Food and Bioproducts Processing**, v. 97, p. 20–29, 2016.

DEMARQUE, D.; CALLEJON, D. R.; OLIVEIRA, G. G.; SILVA, D. B.; CAROLLO, C. A.; LOPES, N. P. The role of tannins as antiulcer agents: a fluorescence-imaging based study. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 28 (4), p. 425-432, 2018.

DIGE, I.; NYVAD, B. *Candida* species in intact in vivo biofilm from carious lesions. **Archives of Oral Biology**, v. 101, p. 142–146, 2019.

DISCH, L.; DREWE, J.; FRICKER, G. Dissolution testing of herbal medicines: challenges and regulatory standards in europe, the united states, canada, and asia. **Dissolution Technologies**, v. 24 (2), p. 6-12, 2017.

DUTRA, R. C.; CAMPOS, M. M.; SANTOS, A. R. S.; CALIXTO, J. B. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, v. 112, p. 4-29, 2016.

DUTREIX, L.; BERNARD, C.; JUIN, C.; IMBERT, C.; GIRARDOT, M.; Do raspberry extracts and fractions have antifungal or anti-adherent potential against *Candida* spp.? **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 52 (6), p. 947-953, 2018.

EL-GIZAWY, S. A.; EL-MAGHRABY, G. M.; HEDAYA, A. A. Formulation of acyclovir-loaded solid lipid nanoparticles: design, optimization, and in-vitro characterization. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 24 (10), p. 1287-1298, 2019.

ELUFIOYE, T. O.; OBUOTOR, E. M.; AGBEDAHUNSI, J. M.; ADESANYA, S. A. Anticholinesterase constituents from the leaves of *Spondias mombin* L. (Anacardiaceae). **Biologics : targets & therapy**, v. 11, p. 107–114, 2017.

EVANS, R. C.; KYEREMATENG, S. O.; ASMUS, L.; DEGENHARDT, M.; ROSENBERG, J.; WAGNER, K. G. Development and performance of a highly sensitive model formulation based on torasemide to enhance hot-melt extrusion process understanding and process development. **AAPS PharmSciTech**, v. 19 (4), p. 1592-1605, 2018.

EZE, E. A.; DANGA, S. P. Y.; OKOYE, F. B. C. Larvicidal activity of the leaf extracts of *Spondias mombin* Linn. (Anacardiaceae) from various solvents against malarial, dengue and filarial vector mosquitoes (Diptera: Culicidae). **Journal of vector borne diseases**, v. 52, p. 300-306, 2014.

FAN, Y.; LI, X.; SHEN, P.; CAI, H.; LI, F.; WANG, Y. Highly effective extraction of hydroxycinnamic acids by hydrogenbonding-functionalized ionic liquids. **Separation and Purification Technology**, v. 179, p. 126–134, 2017.

FENG, X.; ZHANG, F. Twin-screw extrusion of sustained-release oral dosage forms and medical implants. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 8 (6), p. 1694-1713, 2018.

FERREIRA, M. R. A.; SANTIAGO, R. R.; LANGASSNER, S. M.; SVIDZINSKI, T. I. E.; SOARES, L. A. L. Antifungal activity of medicinal plants from Northeastern Brazil. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 7, n. 40, p. 3008–3013, 2013.

FREITAS, L. A. P. Pharmaceutical applications of spouted beds: A review on solid dosage forms. **Particuology**, v. 42, p. 126–136, 2019.

GAGNETEN, M.; CORFIELD, R.; GÓMEZ MATTSON, M.; SOZZI, A.; LEIVA, G.; SALVATORI, D.; et al. Spray-dried powders from berries extracts obtained upon several processing steps to improve the bioactive components content. **Powder technology**, v. 342, p. 1008 – 1015, 2019.

GALLO, L.; RAMÍREZ-RIGO, M. V.; PIÑA, J.; BUCALÁ, V. A comparative study of spray-dried medicinal plant aqueous extracts. Drying performance and product quality, **Chemical Engineering Research and Design**, v. 104, p. 681-694, 2015.

GARG, B.; BEG, S.; KUMAR, R.; KATARE, O. P.; SINGH, B. Nanostructured lipidic carriers of lopinavir for effective management of HIV-associated neurocognitive disorder, **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 53, 2019.

GIOVANNINI, P.; HOWES, M. J. R.; EDWARDS, S. E. Medicinal plants used in traditional management of diabetes and its sequelae in Central America: A review. **Journal Ethnopharmacology**, v. 184, p. 58-71, 2016.

GNANANATH, K.; NATARAJ, K.; GANGA RAO, B. Phospholipid complex technique for superior bioavailability of phytoconstituents. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 7 (1), p. 35-42, 2017.

GOLCHERT, D.; BINESA, E.; CARMODYA, A. Evaluation of some compression aids in tableting of roller compacted swellable core drug layer. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, p. 322-328, 2013.

GONÇALVES, T. A. P.; SCHEEL-YBERT, R. Charcoal anatomy of Brazilian species. I. Anacardiaceae. **Annals of the Brazilian Academy of Sciences**, v. 88 (3), p. 1711-1725, 2016.

GONG, X.; CHANG, S.; OSEI-YEBOAH, F.; PAUL, S.; PERUMALLA, S. R.; SHI, L. et al. Dependence of tablet brittleness on tensile strength and porosity. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 493, p. 208–213, 2015.

GONZÁLEZ, N.; ELISSETCHE, J.; PEREIRA, M.; FERNÁNDEZ, K. Extraction of polyphenols from *Eucalyptus nitens* and *Eucalyptus globulus*: Experimental kinetics, modeling and evaluation of their antioxidant and antifungal activities. **Industrial Crops & Products**, v. 109, p. 737–745, 2017.

GRAÇA, V. C.; CALHELHA, R. C.; NUNESA, F. M.; BERTHETD, J.; ISABEL C.F.R. FERREIRA, I. C. F. R. et al. Isolation of secondary metabolites from *Geranium molle* L. with anticancer potential. **Industrial Crops & Products**, v. 142, 2019.

GRAY, V. A. Power of the dissolution test in distinguishing a change in dosage form critical quality attributes. **AAPS PharmSciTech**, v. 19 (8), p. 3328–3332, 2018.

GUEVARA, M.; TEJERA, E.; GRANDA-ALBUJA, M. G.; ITURRALDE, G.; CHISAGUANO-TONATO, M.; GRANDA-ALBUJA, S. et al. Chemical Composition and Antioxidant Activity of the Main Fruits Consumed in the Western Coastal Region of Ecuador as a Source of Health-Promoting Compounds. **Antioxidants**, v. 8, p. 387-401, 2019.

HAGELSTEIN, V.; GERHART, M.; WAGNER, K. G. Tricalcium citrate a new brittle tableting excipient for direct compression and dry granulation with enormous hardness yield. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 44 (10), p. 1631–1641, 2018.

HAMED, R.; ALJANABI, R.; SUNOQROT, S.; ABBAS, A. The effect of pH, buffer capacity and ionic strength on quetiapine fumarate release from matrix tablets prepared using two different polymeric blends. **Drug Development And Industrial Pharmacy**, v. 43 (8), p. 1330–1342, 2017.

HASENCLEVER, L.; PARANHOS, J.; COSTA, C. R.; CUNHA, G.; VIEIRA, D. A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 22(8), 2017.

HASSANNIA, B.; LOGIE, E.; VANDENABEELE, P.; BERGHE, T. V.; BERGHE, W. V. Withaferin A: From ayurvedic folk medicine to preclinical anti-cancer drug. **Biochemical Pharmacology**, Aceito em: 5 de agosto de 2019. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.08.004>>, 2019.

HERRERA-ANÁZCO, P.; TAYPE-RONDAN, A.; ORTIZ, P. J.; MÁLAGA, G.; CARPIO-TOIA, A. M.; ALVAREZ-VALDIVIA, M. G. et al. Use of medicinal plants in patients with chronic kidney disease from Peru. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 47, 2019.

HONARI, N.; POURABOLI, I.; GHARBI, S. Antihyperglycemic property and insulin secreting activity of hydroalcoholic shoot extract of *Thymus caramanicus* Jalas: A wild predominant source of food additive in folk medicine. **Journal of Functional Foods**, v. 46, p. 128–135, 2018.

HUANG, X.; LI, D.; WANG, L. Effect of particle size of sugar beet pulp on the extraction and property of pectin. **Journal of Food Engineering**, v. 218, p. 44-49, 2018.

ILIC, I.; GOVEDARICA, B.; SIBANC, R.; DREU, R.; SRCIC, S. Deformation properties of pharmaceutical excipients determined using an in-die and out-die method. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 446, p. 6-15, 2013.

JAFARI, S. M.; GHALENOEI, M. G.; DEHNAD, D. Influence of spray drying on water solubility index, apparent density, and anthocyanin content of pomegranate juice powder. **Powder Technology**, v. 311, p. 59-65, 2017.

JESUTHASAN, A. S.; ULUWADUGE, D. I. Ethnobotanics Used in Folk Medicine in Sri Lanka: A Scientific Review. **Journal of Integrative Medicine**, v. 15 (1), p. 19-26, 2017.

JIANG, H. Z.; YUAN, J. J.; MA, Q. Y.; MA, X. F.; ZHAO, Y. X. Phenolic compounds from *Mangifera indica*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 55 (1), 2019.

JIN, Y. S. Recent advances in natural antifungal flavonoids and their derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 29, 2019.

JONAT, S.; HASENZAH, S.; GRAY, A.; SCHMIDT, P. C. Influence of compacted hydrophobic and hydrophilic colloidal silicon dioxide on tableting properties of pharmaceutical excipients. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 31, p. 687-696, 2005.

JUCÁ, M. M.; CYSNE FILHO, F. M. S.; ALMEIDA, J. C.; MESQUITA, D. S.; BARRIGA, J. R. M.; DIAS, K. C. F. et al. Flavonoids: biological activities and therapeutic potential. **Natural Product Research**, p. 1478-6427, 2018.

KADRIYE, O. Determination of biological activity of *Carduus lanuginosus*: an endemic plant in Turkey **International Journal Environmental Health Research**, Disponível em: < doi: 10.1080/09603123.2019.1628187>, 2019.

KALLAKUNTA, V. R.; PATIL, H.; TIWARI, R.; YE, X.; UPADHYE, S.; VLADYKA, R. S. et al. Exploratory studies in heat-assisted continuous twin-screw dry granulation: A novel alternative technique to conventional dry granulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 555, p. 380-393, 2019.

KARAWI, C. A.; CECH, T.; BANG, F.; LEOPOLD, C. S. Investigation of the tableting behavior of Ibuprofen DC 85 W. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 44 (8), p. 1262-1271, 2018.

KAUR, A.; GOINDI, S.; KATARE, O. P. Thermal analysis and quantitative characterization of compatibility between diflunisal and lipid excipients as raw materials for development of solid lipid nanoparticles. **Thermochimica Acta**, v. 643, p. 23-32, 2016.

KHATTAWI, A.; BAYLY, A.; PHILLIPS, A.; WILSON, D. The design and scale-up of spray dried particle delivery systems. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 15 (1), p. 47-63, 2018.

KHORASANI, M.; AMIGO, J. M.; BERTELSEN, P.; SUN, C. C.; RANTANEN, J. Process optimization of dry granulation based tableting line: Extracting physical material characteristics from granules, ribbons and tablets using near-IR (NIR) spectroscopic measurement. **Powder Technology**, v. 300, p. 120-125, 2016.

KIM, J.; CHOI, S. O. Superhydrophobicity. In: WILLIAMS, J. **Waterproof and water repellent textiles and clothing**. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101212-3.00010-1>>, 2018.

KIRAITHE, M. N.; NGUTA, J. M.; MBARIA, J. M.; KIAMA, S. G. Evaluation of the use of *Ocimum suave* Willd. (Lamiaceae), *Plectranthus barbatus* Andrews (Lamiaceae) and *Zanthoxylum chalybeum* Engl. (Rutaceae) as antimalarial remedies in Kenyan folk medicine. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 178 (3), p. 266-271, 2016.

KITTIKUNAKORN, KOLENG, N. J. J.; LISTRO, T.; SUN, C. C.; FENG ZHANG, F. Effects of thermal binders on chemical stabilities and tableability of gabapentin granules prepared by twin-screw melt granulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 559, p. 37–47, 2019.

KOÇ, G. C.; DIRIM, S. N. Spray drying of spinach juice: characterization, chemical composition, and storage. **Journal of Food Science**, v. 82 (12), 2017.

KONAN, K. V.; LE, T. C.; MATEESCU, M. A. Precompression of dry vegetal bioactive agents to optimize density and compactness: Case of *Peschiera fuchsiaeifolia* powdered materials. **Powder Technology**, v. 347, p. 85-92, 2019.

KONER, J. S.; RAJABI-SIAHBOOMI, A.; BOWEN, J.; PERRIE, Y.; KIRBY, D.; MOHAMMED, A. R. A holistic multi evidence approach to study the fragmentation behaviour of crystalline mannitol. **Scientific Reports**. Disponível em: <doi:10.1038/srep16352>, 2015.

KUMADOH, D.; OFORI-KWAKYE, K. Dosage forms of herbal medicinal products and their stability considerations-an overview. **Journal of Critical Reviews**, v. 4 (4), p. 1-8, 2017.

KUMAR, S.; NARAYAN, R.; AHAMMED, V.; NAYAK, Y.; NAHA, A.; NAYAK, U. Y. Development of ritonavir solid lipid nanoparticles by Box Behnken design for intestinal lymphatic targeting. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 44, p. 181–189, 2018.

KUNNATH, K.; HUANG, Z.; CHEN, L.; ZHENG, K.; DAVÉ, R. Improved properties of fine active pharmaceutical ingredient powder blends and tablets at high drug loading via dry particle coating. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 543, p. 288-299, 2018.

KVASNICKOVA, E.; MATATKOVA, O.; CEJKOVA, A.; MASAK, J. Evaluation of baicalein, chitosan and usnic acid effect on *Candida parapsilosis* and *Candida krusei* biofilm using a cellavista device. **Journal of Microbiological Methods**, v. 118, p. 106-112, 2015.

LARRAZABAL, M. J.; PALMA, J.; PAREDES, A.; MORALES, G.; MERCADO, A. Effect of brewing conditions on pigments and total polyphenols content and biological activities of the *Acantholippia deserticola* (Phil.) infusion. **CyTA - Journal of Food**, v. 16 (1), p. 588-595, 2018.

LEE, S. M.; ZHENG, L. W.; JUNG, Y.; HWANG, G. S.; YOUNG-SUK KIM, Y. S. Effects of hydroxycinnamic acids on the reduction of furan and α -dicarbonyl compounds. **Food Chemistry**, v. 312, 2020.

LI, P.; FENG, B.; JIANG, H.; HAN, X.; WU, Z.; WANG, Y. et al. A novel forming method of traditional chinese medicine dispersible tablets to achieve rapid disintegration based on the powder modification principle. **Scientific reports**. Disponível em: < DOI:10.1038/s41598-018-28734-x>, 2018.

- LI, X. H.; ZHAO, J. L.; RUAN, K. P.; FENG Y.; XU, D. S.; RUAN, K. F. The application of factor analysis to evaluate deforming behaviors of directly compressed powders. **Powder Technology**, v. 247, p. 47–54, 2013.
- LI, Z.; LINA, X.; SHENA, L.; HONGB, Y.; FENG, Y. Composite particles based on particle engineering for direct compaction. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 519, p. 272–286, 2017.
- LIU, Q.; LUYTEN, W.; PELLENS, K.; WANG, Y.; WANG, W.; THEVISSSEN, K. et al. Antifungal activity in plants from Chinese traditional and folk medicine. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 143, p. 772–778, 2012.
- MA, M. M.; MU, T. H. Effects of extraction methods and particle size distribution on the structural, physicochemical, and functional properties of dietary fiber from deoiled cummin. **Food Chemistry**, v. 194, p. 237–246, 2016.
- MACHADO, J. C. B. **Avaliação da secagem por aspersão a partir de extratos vegetais padronizados de *Spondias mombin* e *Libidibia férrea***. Trabalho de conclusão de curso: Farmácia. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2018.
- MAGALHÃES, K. N.; GUARNIZ, W. A. S.; SÁ, K. M.; FREIRE, A. B.; MONTEIRO, M. P.; NOJOSA, R. T. et al. Medicinal plants of the Caatinga, northeastern Brazil: Ethnopharmacopeia (1980-1990) of the late professor Francisco José de Abreu Matos. **Journal Ethnopharmacology**, v. 237, p. 314-353, 2019.
- MAGALHÃES, P. M. Variabilidade química em plantas medicinais e aspectos da produção. In: FURTADO, N. A. J. C.; VENEZIANI, R. C. S.; AMBRÓSIO, S. R. **Farmacognosia**. 1 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017.
- MAHMOODI, F.; KLEVAN, I.; NORDSTRÖM, J.; ALDERBORN, G.; FRENNING, G. A comparison between two powder compaction parameters of plasticity: The effective medium A parameter and the Heckel 1/K parameter. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, p. 295-299, 2013.
- MAJDANIK, M. M.; KEPA, M.; WOJTYCZKA, R. D.; IDZIK, D.; WASIK, T. J. Phenolic Compounds Diminish Antibiotic Resistance of *Staphylococcus Aureus* Clinical Strains. **International Journal Environmental Research and Public Health**, v. 15, p. 2321, 2018.
- MAKANJUOLA, S. A. Influence of particle size and extraction solvent on antioxidant properties of extracts of tea, ginger, and tea-ginger blend. **Food Science Nutrition**, v. 5, p. 1179–1185, 2017.
- MARTINS, N.; FERREIRA, I. C. F. R.; BARROS, L.; CARVALHO, A. M.; HENRIQUES, M.; SILVA, S. Plants used in folk medicine: The potential of their hydromethanolic extracts against *Candida* species. **Industrial Crops and Products**, v. 66, p. 62–67, 2015.
- MARTINS, R. M.; SOUZA, T. P.; FREITAS, L. A. P. Tecnologia fitofarmacêutica. In: FURTADO, N. A. J. C.; VENEZIANI, R. C. S.; AMBRÓSIO, S. R. **Farmacognosia**. 1 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017.

MATJIA, A.; DONATO, N.; GAGOLA, A.; MORALES, E.; CARVAJAL, L.; SERRANO, D. R. et al. Predicting the critical quality attributes of ibuprofen tablets via modelling of process parameters for roller compaction and tableting. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 565, p. 209–218, 2019.

MBAMALU, O. N.; SYCE, J.; SAMSODIEN, H. Challenges relating to comparison of flavonoid glycosides dissolution profiles from *Sutherlandia frutescens* products. **Acta Pharmaceutica**, v. 67 (1), p. 137–146, 2017.

MEINHART, A. D.; DAMIN, F. M.; CALDEIRÃO, L.; TAYSE FERREIRA FERREIRA DA SILVEIRA, T. F. F.; TEIXEIRA FILHO, J.; GODOY, H. T. Chlorogenic acid isomer contents in 100 plants commercialized in Brazil. **Food Research International**, v. 99, p. 522–530, 2017.

MELO, M. M. R.; SEN, A.; SILVESTRE, A. J. D.; PEREIRA, H.; SILVA, C. M. Experimental and modeling study of supercritical CO₂ extraction of *Quercus cerris* cork: Influence of ethanol and particle size on extraction kinetics and selectivity to friedelin. **Separation and Purification Technology**, v. 187, p. 34–45, 2017.

MITTAL, B. **How to develop robust solid oral dosage forms from conception to Post-Approval**. 1 Ed. San Diego: Academic press, 2016.

MOCAN, A.; CAIRONE, F.; LOCATELLI, M.; CACCIAGRANO, F.; CARRADORI, S.; VODNAR, D. C. et al. Polyphenols from *Lycium barbarum* (Goji) Fruit European Cultivars at Different Maturation Steps: Extraction, HPLC-DAD Analyses, and Biological Evaluation. **Antioxidants**, v. 8, p. 562–576, 2019.

MOGHBELI, S.; JAFARI, S. M.; MAGHSOUDLOU, Y.; DEHNAD, D. A Taguchi approach optimization of date powder production by spray drying with the aid of whey protein-pectin complexes. **Powder Technology**, v. 359, p. 85–93, 2020.

MORAES, R. C.; LANA, A. J. D.; KAISER, S.; CARVALHO, A. R.; OLIVEIRA, L. F. S. et al. Antifungal activity of *Uncaria tomentosa* (Willd.) D.C. against resistant *non-albicans Candida* isolates. **Industrial Crops and Products**, v. 69, p. 7–14, 2015.

MORAGA, A. R.; ARGANDOÑA, J.; MOTA, B.; PÉREZ, J.; VERDE, A.; FAJARDO, J. et al. Screening for polyphenols, antioxidant and antimicrobial activities of extracts from eleven *Helianthemum* taxa (Cistaceae) used in folk medicine in south-eastern Spain. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 148 (1), p. 287–96, 2013.

MORAIS, S. M.; CALIXTO-JÚNIOR, J. T.; RIBEIRO, L. M.; H.A. SOUSA, H. A.; SILVA, A. A. S.; FIGUEIREDO, F. G. et al. Phenolic composition and antioxidant, anticholinesterase and antibiotic-modulating antifungal activities of *Guazuma ulmifolia* Lam. (Malvaceae) ethanol extract. **South African Journal of Botany**, v. 110, p. 251–257, 2017.

MOREY, A. T.; SOUZA, F. C.; SANTOS, J. P.; PEREIRA, C. A.; CARDOSO, J. D.; ALMEIDA, R. S. et al. Antifungal activity of condensed tannins from *Stryphnodendron adstringens*: effect on *Candida tropicalis* growth and adhesion properties. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 17, p. 365–375, 2016.

MORGADO, S.; MORGADO, M.; ANA I. PLÁCIDO, A. I.; ROQUE, F.; DUARTE, A. P. *Arbutus unedo* L.: From traditional medicine to potential uses in modern pharmacotherapy. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 225, p. 90–102, 2018.

MORKHADE, M. D. Comparative impact of different binder addition methods, binders and diluents on resulting granule and tablet attributes via high shear wet granulation. **Powder Technology**, v. 320, p. 114-124, 2017.

MOUSSAOUI, A. E.; JAWHARI, F. Z.; ALMEHDI, A. M.; ELMSELLEM, H.; KAWTAR FIKRI BENBRAHIM, K. F.; BOUSTA, D. et al. Antibacterial, antifungal and antioxidant activity of total polyphenols of *Withania frutescens* L. **Bioorganic Chemistry**, v. 93, 2019.

NABARAWI, M. A.; TEAIMA, M. H.; HAMID, M. M. A.; SHOMAN, N. A.; MOHAMED, A. I.; EL-SAHAR, A. Formulation, Evaluation and Antioxidant activity of Caffeine Fast Melt Tablets. **Research Journal of Pharmacy and Technology**, v. 11 (7), 2018.

NAGALINGAM, A. **Drug Delivery Aspects of Herbal Medicines**. Disponível em:<DOI: 10.1016/B978-0-12-809398-6.00015-9>. 2017.

NARANG, A. S.; BRECKENRIDGE, L.; GUO, H.; WANG, J.; WOLF, A.; DESAI, D. et al. Assessment of tablet surface hardness by laser ablation and its correlation with the erosion tendency of core tablets. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 106 (1), p. 200-207, 2017.

NARDIN, I.; KÖLLNER, S. Successful development of oral SEDDS: screening of excipients from the industrial point of view. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 142, p. 128-140, 2019.

NGUYEN, H. V.; PARK, C.; OH, E.; LEE, B. J. Improving the dissolution rate of a poorly water-soluble drug via adsorption onto pharmaceutical diluents Improving the dissolution rate of a poorly water-soluble drug via adsorption onto pharmaceutical diluents. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 35, p. 146-154, 2016.

NOFRERIAS, I.; NARDI, A.; SUÑÉ-POU, M.; SUÑÉ-NEGRE, J. M.; MONTROYA, E. G.; LOZANO, P. P. et al. Comparison between Microcrystalline Celluloses of different grades made by four manufacturers using the SeDeM diagram expert system as a pharmaceutical characterization tool. **Powder Technology**, n. 342, p. 780–788, 2019.

NORDSTRO, J.; ALDERBORN, M. G. The granule porosity controls the loss of compactibility for both dry- and wet-processed cellulose granules but at different rate. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, p. 2029–2039, 2015

NORDSTRÖM, J.; KLEVAN, I.; ALDERBORN, G. A protocol for the classification of powder compression characteristics. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 80, p. 209–216, 2012.

NWIDU, L. L.; ELMORSY, E.; OBOMA, Y.I.; CARTER, W. G. Hepatoprotective and antioxidant activities of *Spondias mombin* leaf and stem extracts against carbon

tetrachloride-induced hepatotoxicity. **Journal of Taibah University Medical Sciences**, v. 13 (3), p. 262-271, 2018.

NWORU, C. S.; AKAH, P.A.; OKOYE, F. B. C.; TOUKAM, D. K.; UDEH, J.; ESIMONE, C. O. The leaf extract of *Spondias mombin* L. displays an anti-inflammatory effect and suppresses inducible formation of tumor necrosis factor- α and nitric oxide (NO). **Journal of Immunotoxicology**, v. 8(1), p. 10–16, 2011.

OH, E.; KIM, U.; LEE, B.; MOON, C. Multivariate Statistical Optimization of Tablet Formulations Incorporating High Doses of a Dry Herbal Extract. **Pharmaceutics**, v. 11, p. 79 - 95, 2019.

OJO, O. A.; AFON, A. A; OJO, A. B.; AJIBOYE, B. O.; OYINLOYE, B. E.; KAPPO, A. P. Inhibitory effects of solvent-partitioned fractions of two Nigerian herbs (*Spondias mombin* Linn. and *Mangifera indica* L.) on α -amylase and α -glucosidase. **Antioxidants**, v. 7, p. 73-84, 2018.

OLIVEIRA, S. R.; TAVEIRA, S. F.; MARRETO, R. N.; VALADARES, M. C.; DINIZ, D. G. A.; LIMA, E. M. Preparation and characterization of solid oral dosage forms containing soy isoflavones. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23 (1), p. 175-181, 2013

OSORIO-FIERROS, CRONIN, A. K.; RING, D.; M'ENDEZ-ZAVALA, A.; MORALES-OYERVIDES, L.; MONTAÑEZ, J. C. Influence of granulation process parameters on food tablet properties formulated using natural powders (*Opuntia ficus* and *Chlorella* spp.). **Powder Technology**, v. 317, p. 281-286, 2017.

OWUSU, F. W. A.; BOAKYE-GYASI, M. E.; MANTE, P. K.; EKUADZI, E.; OFORI-KWAKYE, K.; WOODE, E. Formulation and evaluation of sustained release matrix tablets of *Capparis erythrocarpus* roots extract to improve patient compliance in management of arthritis. **Scientific African**, v. 6, 2019.

OZDAL, T.; CEYLAN, F. D.; EROGLU, N.; KAPLAN, M.; ELMAS OKTEM OLGUN, E. O.; CAPANOGLU, E. Investigation of antioxidant capacity, bioaccessibility and LC-MS/MS phenolic profile of Turkish propolis. **Food Research International**, v. 122, p. 528–536, 2019.

PATEL, S.; KAUSHAL, A. M.; BANSAL, A. K. Compression physics in the formulation development of tablets. **Critical Review in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 23 (1), p. 1-65, 2006.

PATEL, S.; KAUSHAL, A. M.; BANSAL, A. K. Mechanistic investigation on pressure dependency of Heckel parameter. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 389, p. 66-73, 2010.

PATIL, H.; TIWARI, R. V.; REPKA, M. A. Hot-melt extrusion: from theory to application in pharmaceutical formulation. **AAPS PharmSciTech**, v. 17 (1), 2016.

PATIL, V.; CHAUHAN, A.K.; SINGH, R.P. Optimization of the spray-drying process for developing guava powder using response surface methodology, **Powder Technology**, v. 253, p. 230-236, 2014.

PAUL, S.; SUN, C. C. Gaining insight into tablet capping tendency from compaction simulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 524, p. 111-120, 2017a.

PAUL, S.; SUN, C. C. Systematic evaluation of common lubricants for optimal use in tablet formulation. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 117, p. 118-127, 2018.

PAUL, S.; SUN, C. C. The suitability of common compressibility equations for characterizing plasticity of diverse powders. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 532, p. 124–130, 2017b.

PÉREZ-GONZÁLEZ, M. Z.; GUTIÉRREZ-REBOLLEDO, G. A.; YÉPEZ-MULIA, L.; ROJAS-TOMÉ, I. S.; LUNA-HERRERA, J.; JIMÉNEZ-ARELLANES, M. A. Antiprotozoal, antimycobacterial, and anti-inflammatory evaluation of *Cnidioscolus chayamansa* (Mc Vaugh) extract and the isolated compounds. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 89, p. 89–97, 2017.

PERSSON, A. S.; ALDERBORN, G. A hybrid approach to predict the relationship between tablet tensile strength and compaction pressure using analytical powder compression. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 125, p. 28-37, 2018.

PETROVSKA, B. B. Historical review of medicinal plants' usage. **Pharmacognosy Reviews**, v. 6, 2012.

Pharmacopoeia-National Formulary (USP 40 NF 35), Dissolution, United States

PICKER, K. M. Time dependence of elastic recovery for characterization of tableting materials. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 6 (1), p. 61–70, 2001.

POOZESH, S.; BILGILI, E. Scale-up of pharmaceutical spray drying using scale-up rules: A review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 562, p. 271–292, 2019.

QIU, Y.; HE, X.; ZHU, L.; CHEN, B. Product and Process Development of Solid Oral Dosage Forms. In QIU, Y.; CHEN, Y.; ZHANG, G.; YU, L.; MANTRI, R. V. **Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice**, 2. ed: Copyright, 2017.

QUSAJ, Y.; LENG, A.; ALSHIHABI, F.; KRASNIQI, B.; VANDAMME, T. Development strategies for herbal products reducing the influence of natural variance in dry mass on tableting properties and tablet characteristics. **Pharmaceutics**, v. 4, p. 501-516, 2012.

RAHMAN, M. J.; LIANG, J.; ESKIN, N. A. M.; ECK, P.; THIYAM-HOLLÄNDER, U. Identification of hydroxycinnamic acid derivatives of selected canadian and foreign commercial beer extracts and determination of their antioxidant properties. **Food Science and Technology**, 2020. Aceito em: 3 de janeiro de 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109021>>.

RAMOS, R. T. M.; BEZERRA, I. C. F.; FERREIRA, M. R. A.; LUIZ ALBERTO LIRA SOARES, L. A. L. Spectrophotometric Quantification of Flavonoids in Herbal

Material, Crude Extract, and Fractions from Leaves of *Eugenia uniflora* Linn. **Pharmacognosy Research**, v. 9, p. 253-60, 2017.

REN, Y.; MEI, L.; ZHOU, L.; GUO, G. Recent perspectives in hot melt extrusion-based polymeric formulations for drug delivery: applications and innovations. **AAPS PharmSciTech**, v. 20 (3), 2019.

REYNOLDS, G. K.; CAMPBELL, J. I.; ROBERTS, R. J. A Compressibility based model for predicting the tensile strength of directly compressed pharmaceutical powder mixtures. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 531, p. 215–224, 2017.

RIBEIRO NETO, J. A.; TARÔCO, B. R. P.; SANTOS, H. B.; THOMÉ, R. G.; WOLFRAM, E.; RIBEIRO, R. I. M. A. Using the plants of Brazilian Cerrado for wound healing: From traditional use to scientific approach. **Journal Ethnopharmacology**. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112547> >, 2020.

RICARDO, L. M.; DIAS, B. M.; MUGGE, F. L. B.; LEITE V. V.; BRANDÃO, M. G. L. Evidence of traditionality of Brazilian medicinal plants: The case studies of *Stryphondendron adstringens* (Mart) Coville (barbatimão) barks and *Copaifera* spp. (copaíba) oleoresin in wound healing. **Journal Ethnopharmacology**, v. 219, p. 319-336, 2018.

RIVERA, D. E.; OCAMPO, Y. C.; CASTRO, J. P.; BARRIOS, L.; DIAZ, F.; FRANCO, L. A. A screening of plants used in Colombian traditional medicine revealed the anti-inflammatory potential of *Physalis angulata* calyces. Saudi **Journal of Biological Sciences**, v. 26, p. 1758–1766, 2019.

RODRIGUEZ, C. A. B.; BASSANI, V. L.; CASTELLANOS, L.; RODRÍGUEZ, F. A. R.; BAENA, Y. Development of an oral control release system from *Physalis peruviana* L. fruits extract based on the co-spray-drying method. **Powder Technology**, v. 354, p. 676-688, 2019.

ROJAS, J.; BUCKNER, I.; KUMAR, V. Co-processed excipients with enhanced direct compression functionality for improved tableting performance. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 38 (10), p 1159-1170, 2012.

SABIU, S.; GARUBA, T.; SUNMONU, T. O.; SULYMAN, A. O.; ISMAIL, N. O. Indomethacin-induced gastric ulceration in rats: Protective roles of *Spondias mombin* and *Ficus exasperata*. **Toxicology Reports**, v. 2, p. 261–267, 2016.

SABLANIA, V.; BOSCO, S. J. D. Optimization of spray drying parameters for *Murraya koenigii* (Linn) leaves extract using response surface methodology. **Powder Technology**, v. 335, p. 35–41. 2018.

SAMEH, S.; AL-SAYED, E.; LABIB, R. M.; SINGAB, A. N. Genus *Spondias*: A Phytochemical and Pharmacological Review. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, Disponível em: <<https://doi.org/10.1155/2018/5382904>>, 2018.

SAMPAIO, T. I. S.; MELO, N. C.; PAIVA, B. T. F.; ALELUIA, G. A. S.; NETO, F. L. P. S.; SILVA, H. R. et al. Leaves of *Spondias mombin* L. a traditional anxiolytic and

antidepressant: Pharmacological evaluation on zebrafish (*Danio rerio*). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 224, p. 563–578, 2018.

SANTANA, C. P.; MEDEIROS, F. D.; CORREIA, L. P.; DINIZ, P. H. G. D.; VÉRAS, G.; MEDEIROS, A. C. Dissolution and uniformity of content of tablets developed with extract of *Ximenia americana* L. **PLOS ONE**, Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197323>>, 2018.

SARABU, S.; BANDARI, S.; KALLAKUNTA, V. R.; TIWARI, R.; PATIL, H.; REPKA, M. A. An update on the contribution of hot-melt extrusion technology to novel drug delivery in the twenty-first century: part II. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 16 (6), p. 567-582, 2019.

SARDANA, S.; Herbal drug development from natural sources. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**, v. 3 (2), p. 82-82, 2012.

SATI, P.; DHYANI, P.; BHATT, I. D.; PANDEY, A. *Ginkgo biloba* flavonoid glycosides in antimicrobial perspective with reference to extraction method. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 9 15-23, 2019.

SAVALE, S. K. Pharmaceutical solid dosage forms: in process quality control tests. **Asian Journal of Phytomedicine and Clinical Research**, v. 6 (1), p. 44-54, 2018.

SELBY-PHAM, S. N. B.; MILLER, R. B.; HOWELL, K.; DUNSHEA, F.; BENNETT, L. E. Physicochemical properties of dietary phytochemicals can predict their passive absorption in the human small intestine. **Scientific Reports**, Disponível em: <DOI:10.1038/s41598-017-01888-w>, 2017.

SELEEM, D.; PARDI, V.; MURATA, R. M. Review of flavonoids: A diverse group of natural compounds with anti-*Candida albicans* activity in vitro. **Archives of Oral Biology**, v. 76, p. 76–83, 2017.

SHAHZAD, M.; SHERRY, L.; RAJENDRAN, R.; EDWARDS, C. A.; COMBET, E.; RAMAGE, G. Utilising polyphenols for the clinical management of *Candida albicans* biofilms. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 44, p. 269–273, 2014.

SHAKERI, A.; ZIRAK, M. R.; SAHEBKAR, A. Ellagic Acid: A Logical Lead for Drug Development? **Current Pharmaceutical Design**, v. 24, p. 106-122, 2018.

SHARMA, V.; JANMEDA, P. Extraction, isolation and identification of flavonoid from *Euphorbia neriifolia* leaves. **Arabian Journal of Chemistry**, v.10, p. 509–514, 2017.

SHARMA, Y.; KHAN, L. A.; MANZOOR, N. Anti-*Candida* activity of geraniol involves disruption of cell membrane integrity and function. **Journal de Mycologie Médicale**, v. 26, p. 244-254, 2016.

SILE, I.; ROMANE, E.; REINSONE, S.; MAURINA, B.; TIRZITE, D.; DAMBROVA, M. Medicinal plants and their uses recorded in the Archives of Latvian Folklore from the 19th century. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 249, 2020.

SILVA, J. C.; FRANCA, P. R. L.; MELO, A. H. F.; PETERSEN, M. T. N.; CONVERTI, A.; PORTO, T.S. Optimized production of *Aspergillus aculeatus* URM4953

polygalacturonases for pectin hydrolysis in hog plum (*Spondias mombin* L.) juice. **Process Biochemistry**, v. 79, p. 18–27, 2019.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed. 2017.

SKELBÆK-PEDERSEN, A.; VILHELMSSEN, T.; WALLAERT, V.; RANTANEN, J. Quantification of Fragmentation of Pharmaceutical Materials After Tableting. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 108, p. 1246-1253, 2019.

SNICK, V. B.; GRIMONPRÉ, W.; DHONDT, J.; PANDELAERE, K.; PRETORO, G. D.; REMON, J. P. et al. Impact of blend properties on die filling during tableting. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 549, p. 476–488, 2018.

SOARES, J. C.; ROSALEN, P. L.; LAZARINI, J. G.; MASSARIOLI, A. P.; SILVA, C. F.; NANI, B. D. et al. Comprehensive characterization of bioactive phenols from new Brazilian superfruits by LC-ESI-QTOF-MS, and their ROS and RNS scavenging effects and anti-inflammatory activity. **Food Chemistry**, Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.12.106>>, 2018.

SOARES, L. A. L.; FARIAS, M. R. Qualidade de insumos farmacêuticos ativos de origem natural. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed. 2017.

SOARES, L. A. L.; ORTEGA, G. G.; PETROVICK, P. R.; SCHMIDT, P. C. Optimization of Tablets Containing a High Dose of Spray-Dried Plant Extract: A Technical Note. **AAPS PharmSciTech**, v. 6, 2005a.

SOARES, L. A. L.; ORTEGA, G. G.; PETROVICK, P. R.; SCHMIDT, P. C. Dry granulation and compression of spray-dried plant extracts. **AAPS PharmSciTech**, v. 6 (3), p. 359-366, 2005b.

SOARES, L. A. L.; SCHMIDT, P. C.; ORTEGA, G. G.; PETROVICK, P. R. Efeito da força e da velocidade de compressão sobre as propriedades de comprimidos contendo alta concentração de extrato seco vegetal. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v. 22 (2), p. 147-154, 2003.

SOARES, L.A.L.; PETROVICK, P.R. Física da compressão. **Caderno de Farmácia**, v. 15 (2), p. 65-79, 1999.

SOLIMAN, S.; HAMODA, A. M.; EL-SHORBAGI, A. N. A.; EL-KEBLAWY, A. A. Novel Betulin Derivative is Responsible for the Anticancer Folk Use of *Ziziphus spina-christi* from the Hot Environmental Habitat of UAE. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 231, p. 403-408, 2019.

SOZMEN, A. B.; CANBAY, E.; SOZMEN, E. Y.; OVEZ, B. The effect of temperature and light intensity during cultivation of *Chlorella miniata* on antioxidant, anti-inflammatory potentials and phenolic compound accumulation. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 14, p. 366–374, 2018.

SPANIOL, B.; BICA, V. C.; RUPPENTHAL, L. R.; VOLPATO, M. R.; PEDRO ROS PETROVICK, P. R. Compressional behavior of a mixture of granules containing high load of *phyllanthus niruri* spray-dried extract and granules of adjuvants: comparison between eccentric and rotary tablet machines. **AAPS PharmSciTech**, v. 10 (3), 2009

Spondias. In: **Flora do Brasil 2020 em construção**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://reflora.ibri.gov.br/reflora/floradobrasil/FB4404>>. Acesso em: 23 Nov. 2019.

SRIVASTAVA, S.; MISRA, A. **Quality Control of Herbal Drugs: Advancements and Challenges**, Singapore, Springer Nature. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-981-10-8291-7_10>, 2018.

STURM, L.; CRNIVEC, I. G. O.; ISTENIC, K.; OTA, A.; MEGUSAR, P.; SLUKAN, A. et al. Encapsulation of non-dewaxed propolis by freeze-drying and spray-drying using gum Arabic, maltodextrin and inulin as coating materials. **Food and Bioprocess Processing**, v. 116, p. 196–211, 2019.

SULLIVANA, J. J.; NORWOOD, E. A.; MAHONY, J. A.; KELLY, A. L. Atomisation technologies used in spray drying in the dairy industry: A Review. **Journal of Food Engineering**, v. 243, p. 57–69, 2019.

SUN, C. C. Microstructure of tablet-pharmaceutical significance, assessment, and engineering. **Pharmaceutical Research**, v. 34 (5), p. 918-928, 2017.

SUN, C. C.; GRANT, D. J. W. Influence of elastic deformation of particles on Heckel analysis. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 6 (2), p. 193-200, 2001.

SUN, C.C.; HOU, H.; GAO, P.; MA, C.; MEDINA, C.; ALVAREZ, F.J. Development of a high drug load tablet formulation based on assessment of powder manufacturability: moving towards quality by design. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, p. 239–247, 2009.

TANG; B.; LIUA, Z.; TIANA, Z.; ZHANGA, J.; CHENA, X.; FANG, G.; et al. Development and evaluation of synchronized and sustained release Tripergium Wilfordii tablets based hot-melt extrusion and direct powder Compression. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 53 2019.

TEIXEIRA, C. C. C.; CABRAL, T. P. F.; TACON, L. A.; VILLARDI, I. L.; LANCHOTE, A. D.; FREITAS, L. A. P. Solid state stability of polyphenols from a plant extract after fluid bed atmospheric spray-freeze-drying. **Powder Technology**, v. 139, p. 494-504, 2017.

TEMITOPE, O. O.; OGUNMODEDE, A. F.; FASUSI, O. A.; THONDA, A. O.; ODUFUNWA A. E. Synergistic antimicrobial and antifungal activity of *Spondias mombin* extracts and conventional antibiotic and antifungal agents on selected clinical micro-organisms. **Journal of Medical Microbiology e Diagnosis**, v. 2 (3), 2017.

THAPA, P.; LEE, A. R.; CHOI, D. H.; JEONG, S. H. Effects of moisture content and compression pressure of various deforming granules on the physical properties of tablets. **Powder Technology**, v. 310, p. 92-102, 2017.

THOORENS, G.; KRIER, F.; LECLERCQ, B.; CARLIN, B.; EVRARD, B. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment-A review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 473, p. 64-72, 2014.

TOLOSA, T. C.; ROGEZ, H.; SILVA, E. M.; SOUZA, J. N. S. Optimization of Acid Hydrolysis of Myricetin-3-O-rhamnoside Using Response Surface Methodology. **Journal. Of the Brazilian. Chemical. Society.**, v. 29 (12), p. 2475-2481, 2018.

TORRES, L. M.; ADAME, R. S.; CALDERAS, F.; INFANTE, J. A. G.; LAREDO, R. F. G.; GUZMÁN, N. E. R. et al. Microencapsulation by spray drying of laurel infusions (*Litsea glaucescens*) with maltodextrin. **Industrial Crops and Products**, v. 90, p. 1–8, 2016.

TRIVELLINI, A.; LUCCHESINI, M.; MAGGINI, R.; MOSADEGH, H.; VILLAMARIN, T. S. S.; VERNIERI, P. et al. *Lamiaceae* phenols as multifaceted compounds: bioactivity, industrial prospects and role of “positive-stress”. **Industrial Crops and Products**, n. 83, p. 241–254, 2016.

TU, X.; MA, S.; GAO, Z.; JING WANG, J.; SHAOKANG HUANG, S.; CHEN, W. One-step extraction and hydrolysis of flavonoid glycosides in rape bee pollen based on soxhlet-assisted matrix solid phase dispersion. **Phytochemical Analysis**, v. 28, p. 505-511, 2017.

UPADHYAY, P. P.; PUDASAINI, N.; MISHRA, M. K.; RAMAMURTY, U.; RANTANEN, J. Early assessment of bulk powder processability as a part of solid form screening. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 136, p. 447-455, 2018.

UYSAL, S.; AUMEERUDDY-ELALFI, Z.; ZENGİN, G. Z.; AKTUMSEK, A.; MAŠKOVIĆ, P. Z.; VUJIĆ, J. M. et al. In vitro antioxidant, cytotoxicity and chemical profile of different extracts from *Acanthus hirsutus* Boiss used in Anatolian folk medicine. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 17, p. 135–140, 2018.

UZONDU, B.; LEUNG, L. Y.; MAO, C.; YANG, C. Y. A mechanistic study on tablet ejection force and its sensitivity to lubrication for pharmaceutical powders. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 543, p. 234–244, 2018.

VAHEKENI, N.; NETO, P. M.; KAYIMBO, M. K.; MÄSER, P.; THÉOPHILE, J.; COSTA, E.; et al. Use of herbal remedies in the management of sleeping sickness in four northern provinces of Angola. **Journal of Ethnopharmacology**, aceito em: 10 de novembro de 2019. Disponível em < <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112382>>.

VÁSQUEZ-OCMÍN, P.; COJEAN, S.; RENGIFO, E.; SUYYANGH-ALBOUZ, S.; GUERRA, C. A. A.; POMEL, S. et al. Antiprotozoal activity of medicinal plants used by Iquitos-Nauta road communities in Loreto (Peru). **Journal Ethnopharmacology**, v. 210, p. 372-385, 2018.

VENEGAS, G. G.; MORA, J. A. G.; RODRÍGUEZ, M. A. A.; SÁNCHEZ, M. A. F.; MIRANDA, L. F. O. Effect of flavonoids on antimicrobial activity of microorganisms present in dental plaque. **Heliyon**, v. 5 (12), 2019.

VERHOEVEN, E.; BEER, T. R. M.; SCHACHT, E.; MOOTER, G. V.; REMON, J. P.; VERVAET, C. Influence of polyethylene glycol/polyethylene oxide on release characteristic of sustained release ethylcellulose mini-matrices produced by hot melt extrusion: in vitro and in vivo evaluations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 72 (2), p. 463-470, 2009.

VIDOVIC, S. S.; VLADIC, J. Z.; VASTAG, Z. G.; ZEKOVIC, Z. P.; POPOVIC, L. M. Maltodextrin as a carrier of health benefit compounds in *Satureja montana* dry powder extract obtained by spray drying technique. **Powder Technology**, v. 258, p. 209–215, 2014.

VISSER, J. C.; EUGRESYA, G.; HINRICHS, W. L. J.; TJANDRAWINATA, R. R.; AVANTI, C.; FRIJLINK, F. W. et al. Development of orodispersible films with selected Indonesian medicinal plant extracts **Journal of Herbal Medicine**, v. 7, p. 37-46, 2017.

VITTORIO, O.; CURCIO, M.; COJOC, M.; GOYA, G. F.; HAMPEL, S.; IEMMA, F. et al. Polyphenols delivery by polymeric materials: challenges in cancer treatment. **Drug Delivery**, v. 24 (1), p. 162–180, 2017.

WAGNER, H.; BLADT, S. **Plant drug analysis. Thin layer chromatography atlas**. 2 ed. Londres: Springer, 2001.

WALKER, G. M.; ANDREWS, G.; JONES, D. Effect of process parameters on the melt granulation of pharmaceutical powders. **Powder Technology**, v. 165, p. 161–166, 2006.

WANG, Y. A.; GUO, X.; JIA, X. H.; XUE, J.; DU, H. F.; DU, C. L. et al. Undescribed C-geranylflavonoids isolated from the fruit peel of *Paulownia catalpifolia* T. Gong ex D.Y. Hong with their protection on human umbilical vein endothelial cells injury induced by hydrogen peroxide. **Phytochemistry**, v 158, p. 126–134, 2019.

WÜNSCH, I.; FINKE, J. H.; JOHN, E.; JUHNKE, M.; KWADE, A. A Mathematical approach to consider solid compressibility in the compression of pharmaceutical powders. **Pharmaceutics**, v. 11, p. 121-130, 2019.

XU, D.; XU, Y.; LIU, G.; HOU, Z.; YUAN, Y.; WANG, S. et al. Effect of carrier agents on the physical properties and morphology of spray dried *Monascus* pigment powder. **LWT-Food Science and Technology**, v. 98, p. 299–305, 2018.

XU, F.; HUANG, Y.; DING, S.; CAI, X.; LIU, C.; JI, Z. et al. Counter-current fractionation-assisted bioassay-guided separation of active composition from the edible medicinal insect *Blaps rynchopetara* Fairmaire. **Journal of Chromatography A**, v. 1603, p. 433–437, 2019.

XU, X.; VALLABH, C. K. P.; HOAG, S. W.; DAVE, V. S.; CETINKAYA, C. Early detection of capping risk in pharmaceutical compacts. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 553, p. 338-348, 2018.

YAN, C.; ZHOU, Z. Ellagic acid can act as a chaperone and suppress the heat-induced amyloid-like aggregation of ovalbumin. **Food Hydrocolloids**, v. 100, 2020.

YANG, G.; BIBI, S.; DU, M.; SUZUKI, T.; ZHU, M. Regulation of the intestinal tight junction by natural polyphenols: a mechanistic perspective. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 57 (18), p. 3830-3839, 2017.

YANG, S.; ZHOU, J.; LI, D.; SHANG, C.; PENG, L.; PAN, S. The structure-antifungal activity relationship of 5,7-dihydroxyflavonoids against *Penicillium italicum*. **Food Chemistry**, v. 224, p. 26–31, 2017.

YOUNG-GUK, N.; SUNG-HOON, J.; JIN-JU, B.; MIN-KI, K.; HONG-KI, L.; CHEONG-WEON, C. Application of statistical design on the early development of sustained release tablet containing ivy leaf extract. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 54, 2019.

YULIANI, S. H.; SANDRAPITALOKA, A. S.; RESTIANA, F. R.; AJI, P. D. T.; GANI, M. R.; RISWANTO, F. D. O. Effects of particle size, extraction time, and solvent on daidzein yield extracted from tempeh. **Jurnal Farmasi Sains Dan Komunitas**, v. 16 (1), p. 44-49, 2019.

ZARMPI, P.; FLANAGAN, T.; MEEHAN, E.; MANN, J.; FOTAKI, N. Biopharmaceutical aspects and implications of excipient variability in drug product performance. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 111, p. 1-15, 2017.

ZHI, Q.; LI, Y.; LI, F.; TIAN, Y.; LI, F.; TANG, Y. et al. Polyphenols extracted from *Coreopsis tinctoria* buds exhibited a protective effect against acute liver damage. **Journal of Functional Foods**, v. 44, p. 201–208, 2018.

ZIAEE, A.; ALBADARIN, A.B.; PADRELA, L.; FEMMER, T.; O'REILLY, E.; WALKER, G. Spray drying of pharmaceuticals and biopharmaceuticals: Critical parameters and experimental process optimization approaches. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 127, p. 300-318, 2019.