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

MICALEYDE SOARES DO EGITO

OBTENÇÃO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES TECNOLÓGICAS DE GRANULADOS À BASE DE *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) PARA ATIVIDADE ANTI-HIPERGLICEMIANTE

RECIFE
2024

MICALEYDE SOARES DO EGITO

OBTENÇÃO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES TECNOLÓGICAS DE GRANULADOS À BASE DE *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) PARA ATIVIDADE ANTI-HIPERGLICEMIANTE

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de Concentração: Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Profª. Drª. Rosali Maria Ferreira da Silva

Co-orientadora: Profª. Drª. Maria Bernadete de Sousa Maia

RECIFE

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Egito, Micaleyde Soares do.
Obtenção e avaliação das propriedades tecnológicas de granulados à base de Libidibia ferrea (mart. ex tul.) para atividade anti-hiperglicemiante / Micaleyde Soares do Egito. - Recife, 2024.
79f.: il.

Dissertação (Mestrado), Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2024.
Orientação: Rosali Maria Ferreira de Lima.
Coorientação: Maria Bernadete de Sousa Maia.

1. diabetes mellitus; 2. caesalpinia; 3. tecnologia farmacêutica. I. Lima, Rosali Maria Ferreira de. II. Maia, Maria Bernadete de Sousa. III. Título.

UFPE-Biblioteca Central CDD 615

FOLHA DE APROVAÇÃO

MICALEYDE SOARES DO EGITO

OBTENÇÃO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES TECNOLÓGICAS DE GRANULADOS À BASE DE *Libidibia ferrea* PARA ATIVIDADE ANTI-HIPERGLICEMIANTE

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em: 21/03/2024.

BANCA EXAMINADORA

_____

Prof.ª Dr.ª Rosali Maria Ferreira da Silva (Presidente)

Universidade Federal de Pernambuco

_____

Prof. Dr.ª Karina Perrelli Randau (Examinadora Interna)

Universidade Federal de Pernambuco

_____

Dr.ª Stéfani Ferreira de Oliveira (Examinadora Externa)

Universidade Federal do Amazonas

AGRADECIMENTOS

Nada mais justo do que agradecer primeiramente a Deus pelo dom da vida, da saúde, por ter me concedido o sustento necessário para finalizar esse ciclo, mas, sobretudo, por ter colocado em meu caminho tantas pessoas cruciais para essa conclusão.

Agradeço a meus pais, Maria Rosangela e Joaquim, por nunca terem me deixado faltar nada. Os amo incondicionalmente!

Ao meu esposo, cúmplice e amigo, Wilson Thiago, por sempre ter uma palavra de apoio na ponta da língua.

Às minhas irmãs, Natali e Micalyne, que sempre foram inspirações para mim.

Aos meus pequenos tão amados, que enchem meus dias de alegria, Maria Laura e Théo.

Aos amigos que a Universidade me deu, de modo particular Maria Eduarda, Karol e Joaquim, pelos ouvidos abertos aos meus desabafos e e tantos conselhos e apoio.

Ao Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos (LTM) e minha orientadora, Profª Drª Rosali Maria, por me abrirem as portas.

À minha co-orientadora, Profª Drª Maria Bernadete, por toda a contribuição.

À todos os companheiros de laboratório e parceiros que sempre estenderam uma mão amiga nos momentos de necessidade, especialmente Joanellys, grande idealizadora e apoiadora de todo esse trabalho, mas também às Larissas, Widson, Emerson, Cristiane, Lucas Danda e tantos outros.

Aos parceiros, tão importantes também no mundo científico, que nos socorreram e realizaram partes desse projeto, como Gabriel e Rafael do Laboratório

de Microscopia Eletrônica (LIKA) e Nielson Torres de Mello (Laboratório de Microscopia - UFPE).

À banca, pela disponibilidade e todas as contribuições que, sem dúvidas, são essenciais.

Enfim, à minha casa de quase 8 longos anos, UFPE, onde cresci, me desenvolvi e me tornei uma profissional apaixonada e dedicada por suas causas.

RESUMO

Sendo vista como um problema de saúde pública, a diabetes mellitus (DM) se apresenta como um conjunto de distúrbios metabólicos, resultantes de alterações na ação e/ou secreção da insulina. Os fitomedicamentos são vistos como um aliado para o desenvolvimento de novos medicamentos. *Libidibia ferrea*, já conhecida por inúmeras atividades biológicas, incluindo a anti-hiperglicemiante, tornou-se um objeto de estudos para outras opções de tratamento dessa patologia. Os granulados, parte dos sistemas multiparticulados, demonstram potencial ao se tratar de medicamentos que necessitam de um efeito de longa duração, sendo esta uma grande vantagem para adesão ao tratamento. Com isso, este trabalho teve como objetivo a obtenção e avaliação da matéria-prima vegetal (MPV) - casca do caule - , solução extrativa (SE) e extrato seco de *L. ferrea* (ESLF), bem como o desenvolvimento e caracterização físico-química de granulados à base de *L. ferrea,* a fim de sugerir uma formulação que sirva como opção farmacológica para pacientes acometidos pela DM. Foram realizados testes como: determinação granulométrica, cinzas totais, sulfatadas e insolúveis em ácido, índice de intumescência e triagem fitoquímica para a MPV, determinação de pH, densidade relativa e resíduos secos em extratos fluídos para SE e determinação de umidade, triagem fitoquímica, doseamento de taninos e características reológicas para o ESLF. Os resultados demonstraram uma MPV com vasta gama de metabólitos secundários, como os taninos, umidade dentro dos parâmetros pré-estabelecidos, e teor de cinzas ligeiramente acima do limite parametrizado, com baixa capacidade de intumescimento. A SE se mostrou de natureza ácida, com densidade relativa próxima à da água, solvente utilizado. O ESLF se mostrou higroscópico e facilmente solúvel, demonstrou a presença de metabólitos secundários tal qual sua MPV, apresentou um teor de umidade acima do limite, sugestivo de secagem insuficiente, alta capacidade térmica, com perda de massa apenas em 200 °C, e fluidez deficiente. Os granulados à base do ESLF foram obtidos com alto rendimento e características reológicas propícias à fluidez e compactação estável. Dessa forma, as amostras obtidas mostraram-se promissoras, indicando formação viável e um potencial novo subproduto a seguir para testes pré-clínicos.

Palavras-chave: diabetes *mellitus;* caesalpinia; tecnologia farmacêutica.

ABSTRACT

Being seen as a public health problem, diabetes mellitus (DM) presents itself as a set of metabolic disorders, resulting from changes in the action and/or dysfunction of insulin. Phytomedicines are seen as an ally for the development of new medicines. *Libidibia ferrea*, already known for numerous biological activities, including anti-hyperglycemic activity, has become an object of study for other treatment options for this pathology. Granules, part of multiparticulate systems, demonstrate potential when treating medications that have a long-lasting effect, which is a great advantage for treatment adherence. Therefore, this work aimed to obtain and evaluate vegetable raw material (MPV) - stem bark -, extractive solution (SE) and dry extract of *L. ferrea* (ESLF), as well as the development and physicochemical characterization of granules based on of *L. ferrea*, in order to suggest a formulation that serves as a pharmacological option for patients affected by DM. Tests were carried out such as: particle size determination, total, sulfated and acid-insoluble ash, swelling index and phytochemical screening for MPV, determination of pH, relative density and dry residues in fluid extracts for SE and moisture determination, phytochemical screening, dosing of tannins and rheological characteristics for ESLF. The results obtained an MPV with a wide range of secondary metabolites, such as tannins, humidity within pre-established parameters, and ash content progressively above the parameterized limit, with low swelling capacity. SE was demonstrated to be acidic in nature, with a relative density close to water, the solvent used. ESLF proved to be easily soluble hygroscopic, demonstrated the presence of secondary metabolites such as its MPV, presented a moisture content above the limit, suggestive of insufficient drying, high thermal capacity, with mass loss only at 200 °C, and poor fluidity. ESLF-based granules were obtained with high yield and rheological characteristics conducive to fluidity and stable compaction. In this way, the samples obtained were promising, providing viable training and a potential new product to pursue for preclinical testing.

Keywords: diabetes *mellitus;* caesalpinia; pharmaceutical technology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Processo produtivo de grânulos por via úmida.....25

Figura 2 - *Libidibia ferrea* coletada em Pesqueira, PE.....27

Figura 3 - Cascas de *Libidibia ferrea*.....38

Figura 4 - Droga vegetal pulverizada de *Libidibia ferrea*.....39

Figura 5 - Análise do índice de intumescência da casca do caule de *Libidibia ferrea*.....42

Figura 6 - Extrato aquoso das cascas de *Libidibia ferrea*.....44

Figura 7 - Extrato seco de *Libidibia ferrea* liofilizado.....46

Figura 8 - Extrato seco de *Libidibia ferrea* capturado em Microscopia Eletrônica de Varredura (A - captura geral; B e C - captura aproximada).....47

Figura 9 - Teste de espuma positivo para saponinas realizado nas amostras de *Libidibia ferrea*.....48

Figura 10 - Análise termogravimétrica (TG) do extrato seco de *Libidibia ferrea*.....50

Figura 11 - Análise de determinação de solubilidade do extrato seco de *Libidibia ferrea*.....51

Figura 12 - Os 11 lotes de granulados à base de *Libidibia* ferrea formados no tamanho médio de 600 µm em visão macroscópica.....54

Figura 13 - Granulados formados - tamanho médio 600 µm - em visão aproximada em esteroscópio.....55

Gráfico 1 - Percentual dos tamanhos dos grânulos dos 11 lotes formados.....57

Gráfico 2 - Gráfico de Pareto com a influência do IFA (insumo farmacêutico ativo) e PVP (polivinilpirrolidona) K-30 sobre o Rendimento.....60

Gráfico 3 - Gráfico de Efeito com a influência do IFA (insumo farmacêutico ativo) e PVP (polivinilpirrolidona) K-30 sobre o Rendimento.....60

Gráfico 4 - Gráfico de Pareto com a influência do IFA (insumo farmacêutico ativo) e PVP (polivinilpirrolidona) K-30 sobre o Ângulo de Repouso.....61

Gráfico 5 - Gráfico de Efeito com a influência do IFA (insumo farmacêutico ativo) e PVP (polivinilpirrolidona) K-30 sobre o Ângulo de Repouso.....62

Gráfico 6 - Gráfico de Pareto com a influência do IFA (insumo farmacêutico ativo) e PVP (polivinilpirrolidona) K-30 sobre o Tempo de Escoamento.....63

Gráfico 7 - Gráfico de Efeito com a influência do IFA (insumo farmacêutico ativo) e PVP (polivinilpirrolidona) K-30 sobre o Tempo de Escoamento.....63
Gráfico 8 - Gráfico de Pareto com a influência do IFA (insumo farmacêutico ativo) e PVP (polivinilpirrolidona) K-30 sobre o FH (Fator de Hausner).....64
Gráfico 9 - Gráfico de Efeito com a influência do IFA (insumo farmacêutico ativo) e PVP (polivinilpirrolidona) K-30 sobre o FH (Fator de Hausner).....65
Gráfico 10 - Gráfico de Pareto com a influência do IFA (insumo farmacêutico ativo) e PVP (polivinilpirrolidona) K-30 sobre o IC (Índice de Carr).....66
Gráfico 11 - Gráfico de Efeito com a influência do IFA (insumo farmacêutico ativo) e PVP (polivinilpirrolidona) K-30 sobre o IC (Índice de Carr).....66
Gráfico 12 - Gráfico de Pareto com a influência do IFA (insumo farmacêutico ativo) e PVP (polivinilpirrolidona) K-30 sobre o ID (Índice de Densificação).....67
Gráfico 13 - Gráfico de Efeito com a influência do IFA (insumo farmacêutico ativo) e PVP (polivinilpirrolidona) K-30 sobre o ID (Índice de Densificação).....68
Figura 14 - Análise de Microscopia Eletrônica de Varredura do lote 1 (L1) de granulados à base de *Libidibia ferrea*.....69
Figura 15 - Aánlise termogravimétrica (TG) dos granulados à base de *Libidbia ferrea* formados no lote 1 (L1).....69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição dos 11 lotes fornecidos pelo Minitab® Statistical Software 18, sendo IFA o insumo farmacêutico ativo e PVP K-30 o excipiente aglutinante polivinilpirrolidona 35
Tabela 2 - Retenção granulométrica (%) da matéria-prima vegetal 39
Tabela 3 - Análise fitoquímica da droga vegetal *Libidibia ferrea.* (-) ausência; (+) presença.....43
Tabela 4 - Análise fitoquímica de extrato seco de Libidibia ferrea. (-) ausência; (+) presença.....48
Tabela 5 - Análise reológica do extrato seco de *Libidibia ferrea (*DA: densidade aparente; DC: densidade compactada; FH: fator de Hausner; IC: índice de Carr; ID: índice de densificação; ÂNG: ângulo de repouso; ESC: tempo de escoamento; NO - não obtido).....52
Tabela 6 - Rendimento total da formulação e distribuição granulométrica.....56
Tabela 7 - Características reológicas dos lotes de bancada (LB) produzidos (ÂNG: ângulo de repouso; ESC: tempo de escoamento; DA: densidade aparente; DC: densidade compactada; FH: fator de Hausner; IC: índice de Carr; ID: índice de densificação).....58

LISTA DE ABREVIAÇÕES E SIGLAS

CCD.....Cromatografia em Camada Delgada
cm.....centímetro
da..... Densidade aparente
dc..... Densidade compactada
DM..... Diabetes mellitus
DTG.....Termogravimetria derivada
ESLF..... Extrato Seco de *Libidibia ferrea*
FH..... Fator de Hausner
g.....grama
H.....altura
HbA1c.....Hemoglobina Glicada
IC..... Índice de Carr
ID..... Índice de Densificação
IPA.....Instituto Agronômico de Pernambuco
MEV.....Microscopia Eletrônica de Varredura
mL.....mililitro
MPV..... Matéria-prima vegetal
P.A.....Para Análise
PNPMF..... Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
PVP..... Polivinilpirrolidona
R.....Raio do cone
SE..... Solução Extrativa
TG..... Termogravimetria
TOTG.....Teste de Intolerância à Glicose
UV.....Ultravioleta

LISTA DE SÍMBOLOS

α.....ângulo de repouso
°C..... grau Celsius
°..... grau
%.....percentual
µm..... micrômetro
±..... mais ou menos
>..... maior que
p/p.....peso/peso
p/v.....peso/volume
®.....marca registrada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....17
2 OBJETIVOS.....19
2.1 Objetivo geral.....19
2.2 Objetivos específicos.....19
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....20
3.1 Diabetes *mellitus*.....20
3.1.1 Prevenção e Diagnóstico.....21
3.1.2 Tratamento e Monitoramento.....21
3.2 Fitoterápicos e *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.).....22
3.3 Tecnologia Farmacêutica.....23
3.3.1 Sistemas Multiparticulados.....24
4 MATERIAL E MÉTODOS.....26
4.1 Obtenção, Processamento e Caracterização da Matéria-Prima Vegetal..... 26
4.1.1 Determinação Granulométrica.....27
4.1.2 Determinação da Umidade.....27
4.1.3 Determinação de Cinzas.....28
4.1.3.1 Cinzas Totais.....28
4.1.3.2 Cinzas Sulfatadas.....28
4.1.3.3 Cinzas Insolúveis em Ácido.....28
4.1.4 Índice de Intumescência.....29
4.1.5 Triagem Fitoquímica.....29
4.2 Obtenção, Processamento e Caracterização da Solução Extrativa.....29
4.2.1 Solução Extrativa.....29
4.2.2 Determinação de pH.....30
4.2.3 Determinação da Densidade Relativa.....30
4.2.4 Determinação do Resíduo Seco em Extratos Fluídos.....30
4.3 Obtenção, Processamento e Caracterização do Extrato Seco.....30
4.3.1 Extrato Seco.....30
4.3.2 Análise de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....31
4.3.3 Determinação de Umidade Residual.....31
4.3.4 Triagem Fitoquímica.....31

4.3.5 Doseamento do Teor de Taninos.....31
4.3.6 Análise Térmica.....33
4.3.7 Determinação da Solubilidade.....33
4.3.8 Determinação da Higroscopicidade 33
4.3.9 Características Reológicas.....34
4.3.9.1 Ângulo de Repouso e Tempo de Escoamento.....34
4.3.9.2 Determinação da Densidade Aparente e de Compactação.....34
4.4 Obtenção e Desenvolvimento de Granulados à base do Extrato Seco de *Libidibia ferrea*.....35
4.4.1 Controle de Qualidade Físico-Químico dos granulados à base de *Libidibia ferrea*.....36
4.4.1.1 Características Organolépticas.....36
4.4.1.2 Rendimento e Distribuição Granulométrica.....36
4.4.1.3 Características Reológicas.....37
4.4.1.4 Análise de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....37
4.4.1.5 Análise Térmica.....37
4.4.1.5 Análise Estatística.....37
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....38
5.1 Obtenção, Processamento e Caracterização da Matéria-Prima Vegetal.....38
5.1.1 Determinação Granulométrica.....39
5.1.2 Determinação da Umidade.....40
5.1.3 Determinação de Cinzas.....40
5.1.4 Índice de Intumescência.....41
5.1.5 Triagem Fitoquímica.....42
5.2 Obtenção, Processamento e Caracterização da Solução Extrativa.....43
5.2.1 Solução Extrativa.....43
5.2.2 Determinação de pH.....44
5.2.3 Determinação de Densidade Relativa.....44
5.2.4 Determinação do Resíduo Seco em Extratos Fluídos.....45
5.3 Obtenção, Processamento e Caracterização do Extrato Seco de *Libidibia ferrea*.....45
5.3.1 Extrato Seco.....45
5.3.2 Análise de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....46

5.3.3 Determinação de Umidade Residual 47
5.3.4 Triagem Fitoquímica.....47
5.3.5 Doseamento do Teor de Taninos.....49
5.3.6 Análise Térmica.....49
5.3.7 Determinação da Solubilidade.....50
5.3.8 Determinação da Higroscopicidade 51
5.3.9 Características Reológicas.....51
5.4 Obtenção e Desenvolvimento de Granulados à base do Extrato Seco de *Libidibia ferrea*.....52
5.4.1 Controle de Qualidade Físico-Químico dos granulados à base de *Libidibia ferrea*.....53
5.4.1.1 Características Organolépticas.....53
5.4.1.2 Rendimento e Distribuição Granulométrica.....55
5.4.1.3 Características Reológicas.....57
5.4.1.4 Análise Estatística.....59
5.4.1.5 Análise de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....68
5.4.1.6 Análise Térmica.....69
6 CONCLUSÃO.....71
6.1 Perspectivas futuras.....72
REFERÊNCIAS.....73
ANEXO A - Artigo aceito na Revista "Cuardernos de Educación y Desarrollo.....79

1 INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica que desenvolve um conjunto de distúrbios metabólicos, resultantes de alterações na ação e/ou secreção da insulina, sendo ela o hormônio responsável pela regulação da glicemia sanguínea. Por esse motivo, tem-se como maior sinal clínico, a hiperglicemia. Quando não diagnosticada e tratada corretamente, há uma alta probabilidade do desenvolvimento de complicações, principalmente nos sistemas cardiovascular e renal. A DM vem sendo considerada um grande problema de saúde pública no Brasil e no mundo devido a sua incidência alarmante e, por se tratar de uma doença que pode ser inicialmente silenciosa, fazendo com que cerca de 50% dos diagnosticados não soubessem da condição (Muzy *et al*., 2022; ADA, 2023).

O Brasil é o 6° país com maior número de acometidos pela DM, representando mais de 15 milhões de indivíduos entre 20 e 79 anos, totalizando um número superior a 530 milhões de doentes globalmente até o ano de 2021 nesta mesma faixa etária, sendo a diabetes do tipo 2 a mais prevalente segundo a Federação Internacional de Diabetes - IDF (2021).

Alguns medicamentos utilizados na terapia da DM apresentam como efeitos colaterais: náuseas, diarreia, ganho de peso, cefaleia, dentre outros. Atrelado a isso, a busca por novas formas farmacêuticas e por medicamentos de origem natural e baixo custo vem ganhando destaque no mercado, tornando-se também um interesse industrial (Macedo; Gemal, 2009; Lima *et al*., 2020, Souza *et al*., 2023).

Libidibia ferrea (Mart. ex Tul.) é uma planta altamente distribuída nas regiões Norte e Nordeste do Brasil e possui diversos potenciais farmacológicos comprovados, como o anti-hiperglicemiante, que deve estar associado à presença e atividade de taninos, encontrados de forma predominante na casca do caule, segundo Vasconcelos (2011).

Os sistemas multiparticulados demonstram potencial para uso em desenvolvimento de novas formas farmacêuticas contendo este ativo, pois tendem a facilitar a aplicação de um efeito de longa duração, vantajoso para adesão ao tratamento, pela redução do número de tomadas diárias e diminuição do desenvolvimento de efeitos colaterais. Dentro desse grupo, os granulados são opções de fácil obtenção, podendo ser formados como produto final ou ainda,

intermediário (Sousa, 2021).

Dessa forma, objetivou-se desenvolver e avaliar as propriedades tecnológicas dos granulados à base do extrato seco do caule da *Libidibia ferrea*, tendo em vista uma alternativa farmacológica para o tratamento da diabetes *mellitus*.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Obter e avaliar propriedades tecnológicas dos granulados, à base do extrato seco da casca do caule de *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.), para tratamento de diabetes *mellitus*.

2.2 Objetivos específicos

- Obter, processar e caracterizar a matéria-prima vegetal; solução extrativa e extrato seco;
- Desenvolver granulados à base de *L. ferrea*;
- Avaliar tecnologicamente os lotes dos granulados obtidos.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Diabetes *mellitus*

A diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crônica de etiologia múltipla, onde as células betapancreáticas apresentam dificuldade parcial ou completa na produção e/ou secreção da insulina, hormônio responsável pela regulação glicêmica no organismo, conferindo-lhe seu maior sinal e sintoma clínico, a hiperglicemia, também interferindo no metabolismo de proteínas e lipídeos (Oliveira, 2023; Lima *et al.*, 2020).

Outros sinais e sintomas associados à diabetes *mellitus* são micção frequente, sede, fome constante, perda de peso, fadiga, alterações na visão e cicatrização. Ao longo do tempo, sobretudo quando não tratada adequadamente, pode trazer danos aos rins, vasos sanguíneos, nervos e outros órgãos e sistemas (Organização Mundial da Saúde, 2024).

Existem diferentes tipos de diabetes, sendo a do tipo 2 a de maior prevalência, chegando a aproximadamente 90% da população atingida. Esta, se caracteriza pela produção de insulina insuficiente e concomitante ao não reconhecimento total, por parte das células pancreáticas, resultando em resistência à insulina, sendo controlada via hipoglicemiantes (ADA, 2023; SBD, 2023).

Há ainda o diabetes de tipo 1, de caráter autoimune, onde há paralisação total da produção de insulina pelas células betapancreáticas, tornando o indivíduo dependente da insulina, acometendo de 5 a 10% dessa população (ADA, 2023; SBD, 2023).

Além disso, há a diabetes gestacional, ocasionada por alterações hormonais da gravidez, que causam uma redução da ação da insulina gerada pela mãe, aumentando a glicose sanguínea. É também tratada por hipoglicemiantes ou insulina, e pode ou não ser reversível no pós-parto. Há ainda outros tipos de diabetes específicas, devido a outras causas e/ou induzidas, passíveis de maiores elucidações (ADA, 2023; SBD, 2023).

3.1.1 Prevenção e Diagnóstico

Não há prevenção descrita e conhecida para a DM do tipo 1 até os dias de hoje, diferentemente da DM do tipo 2, onde já se possuem diretrizes para essa precaução, entre elas estão: a prática de atividade física regular, controle de alimentação rica em carboidratos e gorduras, não ingestão de álcool e/ou tabaco, entre outras (Organização Mundial da Saúde, 2024).

O diagnóstico da diabetes é realizado através de exames, e o quanto antes se obtém, mais fácil se dá o controle e, consequentemente, a redução dos possíveis danos associados à DM. As opções de exames utilizados hoje possuem algumas limitações mesmo sendo eficientes nos resultados, tais como: alto custo, baixa sensibilidade, interferências inerentes a outras condições patológicas ou não, e até mesmo a extensão de tempo para a realização (SBD, 2023; Organização Mundial da Saúde, 2024).

Os testes utilizados para o diagnóstico, em associação ou não, são: Glicemia Plasmática de Jejum, quando o indivíduo está em estado não alimentado há pelo menos 8 horas e se tem um resultado superior a 126 mg/dL, sendo que valores acima 100 mg/dL já acendem alertas; Teste de Intolerância à Glicose (TOTG), onde o paciente é submetido à tomada de um líquido com alta concentração de glicose e a concentração desse carboidrato é avaliado 2 horas após, sendo um valor superior a 140 mg/dL um ponto de atenção e, acima de 200 mg/dL, conclusivo para o diagnóstico; e doseamento da Hemoglobina Glicada (HbA1c), com alerta para resultados superiores a 5,7% e concludente para número acima de 6,5%. Vale ressaltar que existem avaliações, quanto a melhor forma de diagnóstico para cada paciente (SBD, 2023; Organização Mundial da Saúde, 2024).

3.2.1 Tratamento e Monitoramento

O monitoramento e controle da DM no cotidiano é realizado via teste glicêmico capilar, onde é utilizado uma gota de sangue retirada das digitais do acometido para o doseamento da glicemia. Nele, esperam-se valores entre 80-130 mg/dL para jejum e 180 mg/dL na medida pós-pandrial, ou seja, 2 horas após a alimentação. Este não exclui os exames citados anteriormente, que também devem

ser feitos periodicamente (MSD, 2022).

O tratamento da diabetes é realizado por meio farmacológico e não farmacológico. Mudança nos hábitos de vida são uma sólida base para uma DM controlada, isso inclui a prática de exercícios físicos e alimentação balanceada. Para a DM do tipo 1, o tratamento não farmacológico é aliado ao uso de insulina para o controle glicêmico. Já para a DM do tipo 2, inicialmente se é tentado o controle por meio não farmacológico e, com insucesso, incrementa-se o uso de hipoglicemiantes orais em primeira escolha, como a metformina, que apresenta baixo custo e alta efetividade, e associações, se necessário (MSD, 2022; SBD, 2023).

Apesar da eficiência do tratamento já utilizado, efeitos colaterais acometem os usuários de forma muito comum, conforme a própria bula do medicamento, incluindo as perturbações do trato gastrointestinal como: náuseas, vômitos, diarréia, falta de apetite, perda de peso e outros. Este fato acaba interferindo fortemente na adesão ao tratamento e consequente no controle adequado do distúrbio. Devido a isso, torna-se importante a continuidade de estudos para novas opções terapêuticas que diminuam esses pontos (Lima *et al.*, 2020).

3.2 Fitoterápicos e *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.)

Apesar do uso de plantas medicinais com finalidades profilática e curativa fazer parte da história desde os tempos antigos, os fitoterápicos foram regulamentados no Brasil apenas em 2006 com a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF). Desde então, um leque acerca do assunto, especialmente sobre a segurança e eficácia, passou a ser enfatizado (Brasil, 2006).

Os medicamentos fitoterápicos são aqueles obtidos com emprego exclusivo de ativos vegetais onde segurança e eficácia são baseadas em evidências clínicas e com qualidade comprovada (Brasil, 2014).

Segundo Brasil (2023), a PNPMF garantiu mais qualidade aos produtos comercializados no país. Entretanto, apesar da enorme biodiversidade, o Brasil tem um baixo índice de produção de fitoterápicos, correspondendo a menos de 1,5% do mercado mundial.

Libidibia ferrea (Mart. ex Tul.) é também conhecida por *Caesalpinia ferrea*, e ainda popularmente como “jucá”, “pau-ferro” e “madeira de ferro brasileira”.

Pertencente ao reino Plantae, filo Tracheophyta, classe Magnoliopsida, ordem Fabales, família Fabaceae e gênero *Libidibia,* é uma planta altamente distribuída pelo Brasil, sobretudo nas regiões Norte e Nordeste, e vem chamando a atenção devido ao seu variado poder farmacológico, que apresenta, além de atividade anti-hiperglicemiante, atividades anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana e anticâncer, e por isso, é ainda parte integrante da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS) (Macedo; Gemal, 2009; Lima *et al*., 2020; Oliveira, 2022).

A árvore da Jucá pode chegar a 15 metros de altura e de 10 a 40 cm de diâmetro. Possui caule longo e muito rígido de coloração acastanhada, frutos chamados de vagens, que são legumes dessecados compridos e achatados de cor castanha, inflorescências amareladas e folhas verde escuras composta (Júnior, 2023; Brasil, 2019).

Já é extensamente descrito na literatura e na Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019), havendo estudos com diferentes partes da planta, tais como: casca do caule, fruto (vagem), plântula, folhas e até mesmo raiz (Pereira*et al.*, 2024; Miki, 2021; Lima *et al*., 2020; Brasil, 2019).

L. ferrea possui gama vasta de metabólitos secundários de interesse, que são responsáveis pela proteção da planta, valores nutricionais e farmacológicos, como: terpenos, compostos fenólicos, polissacaraídeos e outros, sendo de suma importância a devida identificação para garantia de segurança nos produtos a serem formados à base da planta (Júnior, 2023; Borges; Amorim, 2020).

Os taninos são amplamente encontrados na casca do caule de *L. ferrea*, sendo o seu doseamento um dos testes recomendados pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição, volume 2, sendo o resultado expresso em pirogalol. Está associado a muitas atividades farmacológicas estudadas com esta planta. Trata-se de um polifenol, poderoso antioxidante, sugerido como responsável pela atividade anti-hiperglicemiante em um estudo em ratos, sendo esta atividade explicada em recentes estudos, que relatam seu poder inibitório da alfa-glicosidase, sendo assim, responsável pela diminuição da absorção de glicose e consequente efeito anti-hiperglicemiante (Oliveira, 2021; Vasconcelos, 2011).

3.3 Tecnologia farmacêutica

Desde a década de 70, é comum que uma mesma empresa farmacêutica parta desde a descoberta da molécula até o marketing do produto final. Com o desenvolvimento tecnológico, descoberta e sequenciamento de genes e outros grandes avanços da medicina e tecnologia, houve um avanço ainda maior na indústria farmacêutica (Vianna *et al.*, 2016).

Só no ano de 2023, mais de 20 novos medicamentos foram incorporados pelo Ministério da Saúde, demonstrando a aceleração pela busca de novos produtos e tratamentos no país (Brasil, 2024).

As inovações nas pesquisas para estudos e desenvolvimento de medicamentos são necessárias, para prover uma maior qualidade de vida à população. É a partir da tecnologia farmacêutica que se investigam formulações mais assertivas a depender da necessidade de cada indivíduo, seja na forma farmacêutica, dose e frequência ou ainda o alvo (Vianna *et al.,* 2016).

As formas farmacêuticas mais comumentes encontradas e comercializadas são as sólidas, como comprimidos e cápsulas. Isso pode ser associado à maior facilidade de produção, disfarce de características organolépticas não desejadas, maior estabilidade do fármaco e ainda a possibilidade de controle de liberação do ativo, como em casos de produtos de liberação prolongada (Melo, 2022).

Problemas comuns associados a essa forma farmacêutica são frequência de tomadas e baixa biodisponibilidade do fármaco, o que pode ser resolvido com a incremetação do ativo em sistemas multiparticulados, tais como: grânulos, pellets e microcomprimidos (Sousa, 2021).

3.3.1 Sistemas Multiparticulados

Os sistemas multiparticulados são uma forma farmacêutica sólida que contém o fármaco dividido em várias subunidades funcionais de liberação, servindo ou não como produto intermediário, e tornam-se especialmente interessantes, quando se referem à menor irritação da mucosa gástrica, ao apresentar uma melhor distribuição no trato gastrointestinal, ao baixíssimo risco de ocorrência de “dose dumping”, ou seja, menor probabilidade do acontecimento de uma rápida liberação do fármaco, que poderia causar uma drástica diminuição da glicemia no caso de anti-hiperglicemiantes, menor frequência de administração, entre outros (Pezzini; Silva; Ferraz, 2007; ANVISA, 2019).

Os grânulos ou granulados, por sua vez, é parte dos sistemas multiparticulados, e são definidos por: forma farmacêutica sólida, contendo uma dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes. Consiste de agregados sólidos e secos de volumes uniformes de partículas de pó resistentes ao manuseio (Brasil, 2019).

Essa forma farmacêutica pode ser originada por via seca, quando não há nenhum líquido ou solvente envolvidos, dando-se pela formação de pressão exercida, ativando ligações intermoleculares, sendo mais indicada quando se há o desejo de se obter comprimidos, ou por via úmida (Figura 1), quando há adição de um líquido de molhagem, responsável pela dissolução parcial de um ou mais constituintes da mistura (Couto; Ortega; Petrovick, 2000).

Figura 1 - Processo produtivo de grânulos por via úmida

Fonte: Guilherme (2015).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Obtenção, processamento e caracterização da matéria-prima vegetal

A coleta das cascas do caule de *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) (Figura 2) foi realizada em Pesqueira, município Pernambucano, Brasil, na latitude 8°21'28.0"S e longitude 36°41'47.0"W, em 13 de julho de 2017, utilizando uma espécime, tendo sua identificação e registro gerados através do número #86678, pelo Instituto Agronômico de Pernambuco (IPA) e cadastro de pesquisa no SISGEN pelo código #A98CC74.

Após secagem em temperatura ambiente, o material submetido à estufa de ar circulante à uma temperatura de 45 ± 2ºC por aproximadamente 7 dias, para estabilização de peso. Com isso, calculou-se o rendimento de secagem**.** Em seguida, as cascas foram submetidas à moagem em moinhos de facas, com abertura de malha intermediária, obtendo-se a matéria-prima vegetal (MPV) de *L. ferrea*. Foi calculado o rendimento e observadas as características macroscópicas (Lima *et al*., 2020).

Figura 2 - *Libidibia ferrea* coletada em Pesqueira, Pernambuco.

Fonte: Dados da pesquisa (2019).

4.1.1 Determinação Granulométrica

Para obtenção de dados acerca de tamanho médio e distribuição de tamanho do material vegetal, realizou-se a determinação de granulometria dos pós, seguindo a Farmacopeia Brasileira 6° Edição (Brasil, 2019).

Para isso, o conjunto de tamises foi montado de acordo com a abertura da malha de modo decrescente, ou seja, o tamis de maior malha acima do de menor, subsequentemente, sendo a ordem de 1700 µm, 710 µm, 355 µm, 250 µm, 180 µm e 125 µm. Assim, em triplicata, foram transferidos, de maneira uniforme, aproximadamente 25 g da amostra para o tamis superior e então o aparato foi colocado em funcionamento por 15 minutos, em vibração adequada. Em seguida, toda a amostra retida na superfície superior de cada malha, incluindo o coletor, foi passada para um papel impermeável, e pesada, calculando-se então o percentual retido em cada tamis.

4.1.2 Determinação da Umidade

Em triplicata, através do método gravimétrico da Farmacopeia Brasileira 6ª

edição (2019), após ter a matéria-prima vegetal reduzida a pó fino, 2g foram transferidos de maneira uniforme para pesa-filtro chato dessecado anteriormente por 30 minutos e resfriado em dessecador. Em seguida, o pesa-filtro foi pesado, tampado e colocado na estufa, onde foi novamente destampada, por 2h à 105°C.

Foi novamente resfriado em dessecador até temperatura ambiente e realizou-se pesagem até peso constante, sendo calculada a porcentagem de perda por dessecação.

4.1.3 Determinação de Cinzas

4.1.3.1 Cinzas Totais

Foram transferidos 3 g da amostra pulverizada uniformemente para cadinho previamente tarado, em triplicata. A amostra foi incinerada à temperaturas graduais, até, no máximo, 600 ± 25ºC, até que todo o carvão fosse eliminado. Um gradiente de temperatura (30 minutos a 200ºC, 60 minutos a 400ºC e 90 minutos a 600ºC) foi utilizado. O cadinho foi colocado no dessecador para resfriamento e pesado. Calculou-se a porcentagem de cinzas em relação à droga seca ao ar (Brasil, 2019).

4.1.3.2 Cinzas Sulfatadas

Após aquecer um cadinho de porcelana ao rubro por 10 minutos, o mesmo foi resfriado em dessecador e pesado. Em seguida, foi adicionado 1,0 g da droga vegetal e esta então foi umedecida com ácido sulfúrico concentrado (P.A.). A amostra foi carbonizada e umedecida novamente, sendo submetida à incineração gradual até 800°C. Após chegar a temperatura indicada, foi resfriada novamente em dessecador, pesada e incinerada por 15 minutos. O processo foi repetido até que a diferença entre as duas pesagens fosse de, no máximo, 1,0 mg (Brasil, 2019). A análise foi realizada em triplicata.

4.1.3.3 Cinzas Insolúveis em Ácido

As cinzas obtidas nas análises 4.1.4 e 4.1.5, de maneira separada e em triplicata, foram aquecidas com 25 mL de ácido clorídrico 2 M, durante cinco minutos,

em um cadinho coberto por um vidro de relógio. O vidro de relógio foi lavado com 5 mL de água quente, juntando a água de lavagem ao cadinho. O material insolúvel em ácido foi recolhido em um papel de filtro com teor de cinzas conhecidas, lavado com água quente, até quando o filtrado se mostrou neutro. O papel de filtro contendo o resíduo foi devolvido para o cadinho original e seco sobre chapa aquecedora. Após isso, foi incinerado a cerca de 500ºC, até que a diferença entre duas pesagens sucessivas desse, no máximo, 1,0 mg. Assim, foi calculado a porcentagem de cinzas insolúveis em ácido, em relação à droga seca (Brasil, 2019).

4.1.4 Índice de Intumescência

Foi pesado 1,0 g da droga vegetal pulverizada e transferido para proveta de 25 mL de boca esmerilhada, em triplicata, simultaneamente. Foram adicionados 25 mL de água e agitados a cada 10 minutos, por uma hora. A mistura ficou em repouso por três horas, à temperatura ambiente. O volume ocupado pelo material vegetal acrescido de qualquer outro material aderido foi subtraído do volume inicial da droga.

Assim, foi calculado o valor médio obtido, a partir das determinações individuais realizadas, relacionando a 1,0 g de material vegetal (Brasil, 2019).

4.1.5 Triagem Fitoquímica

Na matéria-prima vegetal de *Libidibia ferrea*, foram realizadas pesquisas de de taninos hidrolisáveis, taninos condensados, flavonoides, esteroides e saponinas, através de cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando as metodologias de Wagner e Bladt (1996) e de Galvão e colaboradores (2018).

Para confirmação da presença de saponinas, foi realizado o teste de espuma de acordo com Costa (2001).

4.2 Obtenção, processamento e caracterização da Solução Extrativa

4.2.1 Solução Extrativa

A solução extrativa foi obtida utilizando o método de extração a quente, por

uma relação droga:solvente de 1:20 (p/v), sendo a água destilada o solvente extrator. O preparo se deu com a junção da matéria-prima vegetal pulverizada e água a 100ºC, permanecendo por aproximadamente 15 minutos (Souza *et al.*, 2009; Simões *et al.*, 2017, Lima, *et al.*, 2020). Em seguida, foi calculado o rendimento da solução extrativa.

4.2.2 Determinação de pH

Foi realizada em pHmetro Micronal® modelo B474 previamente calibrado, usando cerca de 25 mL da solução extrativa, sendo o resultado expresso pela média de seis determinações (Brasil, 2019).

4.2.3 Determinação da Densidade Relativa

Através da metodologia de Brasil (2019) utilizou-se um picnômetro de 25 mL previamente calibrado, através da determinação da massa do picnômetro vazio e da massa de seu conteúdo com água destilada. Foi então transferida a amostra para o picnômetro, removendo excesso da substância e pesado. O peso da amostra foi obtido, através da diferença de massas do picnômetro cheio e vazio. A densidade relativa foi determinada por meio da razão entre a massa da amostra líquida e a massa da água, ambas a 20°C.

4.2.4 Determinação do Resíduo Seco em Extratos Fluidos

Em triplicata, foram transferidos 2 mL da solução extrativa para pesa-filtros, onde foram evaporados até secura em banho-maria e dessecou-se em estufa a 100-105ºC, por 3 horas. Sobre sílica, deixou-se esfriar em dessecador e pesou-se. Calculou-se o resíduo seco em porcentagem sobre o volume (Brasil, 2019).

4.3 Obtenção, processamento e caracterização do Extrato Seco

4.3.1 Extrato Seco por Liofilização

No equipamento LIOTOP® (modelo L101), a solução extrativa das cascas do

caule de *L. ferrea* foram submetidos à secagem por liofilização, após passar por filtração. Foram utilizadas as condições de pressão média 30 mmHg, temperatura de 55°C e um tempo médio de 96 horas. Foi calculada a porcentagem de extrato seco obtida, a partir do volume de solução extrativa utilizada (Lima *et al.*, 2020).

4.3.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Para análise da superfície das partículas da matéria-prima vegetal, foi realizada a Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), no equipamento Tescan FEG Mira 3®, utilizando cerca de 0,5g de amostra (Iiosio *et al.*, 2011).

4.3.3 Determinação da Umidade Residual

Pelo método de perda por dessecação, o teste foi feito em triplicata, utilizando 2g de extrato seco em pesa-filtros chatos previamente dessecados. Os recipientes foram pesados contendo a amostra e seguiram para estufa em temperatura de 105° C, por 2 horas. Em seguida, foram devolvidos ao dessecador para resfriamento e repetiu-se o processo, até que as pesagens se mostrassem constantes (Brasil, 2020).

4.3.4 Triagem Fitoquímica

Repetindo a metodologia descrita no subitem 4.1.7, realizaram-se as pesquisas de taninos hidrolisáveis, taninos condensados, flavonoides, esteroides e saponinas, através de cromatografia em camada delgada (CCD) no extrato seco da *L. ferrea*.

4.3.5 Doseamento do Teor de Taninos

O doseamento de taninos foi realizado segundo a Farmacopeia Brasileira 6° edição (Brasil, 2019).

Para isso, foi preparada a solução estoque contendo 0,5 g da droga pulverizada, sendo colocadas em balão de fundo redondo de 250 mL com boca esmerilhada, adicionados 150 mL de água e aquecido em banho-maria a uma

temperatura de 85°C, durante 30 minutos. A vidraria foi resfriada em água corrente, e seu conteúdo transferido para balão volumétrico de 250 mL, sendo lavado o balão de fundo redondo e adicionando suas águas de lavagem no balão volumétrico, completando o volume com água. Deixou-se o conteúdo decantar e o sobrenadante foi filtrado em papel de filtro, desprezando os 50 mL iniciais do filtrado.

Em seguida, para a preparação da solução-amostra para polifenóis totais, foram diluídas em água, 5 mL da solução estoque em balão volumétrico de 25 mL. Então, 2 mL dessa solução foram colocadas em outro balão volumétrico com 1 mL de reagente fosfomolibdotúngstico e 10 mL de água, sendo completado o volume com solução de carbonato de sódio a 29% (p/v). Foi homogeneizado e 30 minutos depois, a solução foi lida em espectrofotômetro ultravioleta UV, a uma absorvância de 760 nm, utilizando a água destilada como branco.

Para preparação da solução-amostra para polifenóis não adsorvidos, foram utilizados 10 mL da solução estoque, adicionou-se 0,5g de caseína e agitou-se mecanicamente por 60 minutos, em Erlenmyer de 125 mL. Usou-se filtro de papel para filtrar o material e dilui-se 5 mL deste filtrado em balão volumétrico de 25 mL, completando o volume com água, sendo então homogeneizado. Foram transferidos 2 mL desta nova solução, 1 mL de reagente de fosfomolibdotúngstico e 10 mL de água para um novo balão volumétrico de 25 mL, completando o volume com solução de carbonato de sódio a 29% (p/v). Foi homogeneizado e 30 minutos depois, a solução foi lida em espectrofotômetro UV a uma absorvância de 760 nm, utilizando a água destilada como branco.

Para a solução-padrão, foram dissolvidos imediamente 50mg de pirogalol em balão volumétrico de 100 mL e completou-se o volume com água. Após homogeneizar, foram retirados 5 mL dessa solução para novo balão volumétrico de 100 mL e, novamente, completado o volume com água. Então, em balão volumétrico de 25 mL, foram adicionados 2 mL dessa solução, 1 mL de reagente de fosfomolibdotúngstico e 10 mL de água completando o volume com solução de carbonato de sódio a 29% (p/v). Foi homogeneizado e 30 minutos depois, a solução foi lida em espectrofotômetro UV a uma absorvância de 760 nm, utilizando a água destilada como branco.

Ao final, das leituras, foi obtido o teor de taninos totais expressos em pirogalol, em porcentagem, seguindo a expressão:

$$TT = (A1 - A2) \times m2 \times 62{,}5 / A3 \times m1$$

Sendo:

TT = teor de taninos totais expressos em pirogalol % (p/p);

A1 = absorvância medida para a solução amostra para polifenóis totais;

A2 = absorvância medida para a solução amostra para polifenóis não adsorvidos;

A3 = absorvância medida para a solução referência;

*m*1 = massa em gramas da amostra utilizada, considerando a perda por dessecação;

*m*2 = massa em gramas de pirogalol, considerando a purezada substância de referência.

4.3.6 Análise Térmica

O extrato seco de *L. ferrea* foi analisado, utilizando a técnica de Termogravimetria derivada (DTG)/ Termogravimetria (TG).

Para isso, foi utilizado o equipamento Shimadzu® modelo DTG-60. Cerca de 5mg de amostra foram analisadas numa faixa de temperatura entre 25 e 600°C, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ultrapuro (50 mL/min) e razão de aquecimento de 10°C/min, utilizando cadinhos de alumina abertos (Lima *et al.*, 2020).

4.3.7 Determinação da Solubilidade

A solubilidade do extrato seco de *L. ferrea* foi determinada através da metodologia descrita por Eastman e Moore (1984). Deu-se através da produção de um extrato aquoso na concentração de 10 mg/mL, o qual foi submetido à agitação magnética, por 10 minutos.

Em seguida, o conteúdo foi colocado em tubo de Falcon e centrifugado por 20 minutos a 2500 rpm. O volume de 5 mL do sobrenadante foi colocado em placas de Petri, previamente dessecadas e pesadas, em triplicata, onde foram levadas a banho-maria para evaporação. Após esse processo, levou-se à estufa a 110°C, por 3 horas e 30 minutos.

O resultado se deu pelo índice de solubilidade em % sendo calculado:

Solubilidade (%) = massa do pó no sobrenadante / massa de pó total x 100

4.3.8 Determinação da Higroscopicidade

A higroscopicidade foi determinada através da metodologia adaptada descrita

por Costa (2020).

Para isso, foram pesadas placas de Petri vazias e adicionados 0,5 g do extrato seco de *L. ferrea*, em triplicata. Logo depois, as placas abertas foram levadas a um dessecador contendo solução salina saturada, com temperatura média de 25°C monitorada.

As amostras foram pesadas após 7 dias e o resultado foi calculado, através da diferença do peso do conteúdo antes e, após o período de tempo expostos à solução salina saturada, em ambiente controlado.

4.3.9 Características Reológicas

4.3.9.1 Ângulo de Repouso e Tempo de Escoamento

O ângulo de repouso foi determinado em papel milimetrado, passando 10 g do extrato seco em funil de altura fixa a 10 cm, com diâmetros superior e inferior de 14 e 1 cm, respectivamente, deixando-os cair livremente. O ângulo de repouso (α) é determinado pelo cálculo: tg α = H/R, onde H é a altura e R é o raio do cone. O tempo de escoamento foi medido em segundos com auxílio de um cronômetro, sendo feito em triplicata (Lima *et al.*, 2020).

4.3.9.2 Determinação da Densidade Aparente e de Compactação

A densidade aparente (da) do extrato seco foi determinada em proveta graduada e 10 g de amostra, sendo vista a medição do volume ocupado pelo extrato na proveta. A densidade compactada (dc) foi obtida através do equipamento Tap density®, onde o extrato seco contido na proveta graduada foi submetido incialmente a 10 e 500 quedas, e posteriormente adicionadas 500 quedas, repetidas vezes até que a diferença entre as batidas não fosse superior a 2%, obtendo ao final do processo 2500 quedas. A partir dos valores das densidades, foram calculados o fator de Hausner (FH), Índice de Compressibilidade (IC) e Índice de densificação (ID), segundo as equações (Schüssele; Bauer- Brandl, 2003; Ansel, 2013, Lima *et al.*, 2020). Todos os testes foram realizados em triplicata.

FH = da/dc (3) IC = dc-da/dc x100 (4) ID= V10-V2500 (5)

Onde: da = densidade aparente; dc = densidade compactada; V10 = volume do pó após 10 quedas; V2500 = volume do pó, após 2500 quedas.

4.4 Obtenção e desenvolvimento dos granulados à base do extrato seco de *Libidibia ferrea*

O desenvolvimento tecnológico dos granulados foi realizado a partir da seleção de excipientes descritos na literatura e que apresentaram resultados satisfatórios no estudo de compatibilidade, realizado com o extrato seco de *Libidibia ferrea,* por meio da técnica termoanalítica Termogravimetria (TG).

A partir disso, foi aplicado um planejamento fatorial multinível, contendo três níveis e dois fatores, através do programa computacional Minitab® Statistical Software 18, acrescidos de duas repetições de pontos centrais, formados pelos lotes 9 e 10, totalizando 11 lotes, conforme Tabela 1.

Tabela 1 - Composição dos 11 lotes de bancada fornecidos pelo Minitab® Statistical Software 18, sendo IFA o insumo farmacêutico ativo e PVP K-30 o excipiente aglutinante polivinilpirrolidona

Lotes de Bancada	IFA (%)	PVP K-30 (%)
1	5,0	2,0
2	5,0	3,5
3	5,0	5,0
4	10,0	2,0
5	10,0	3,5
6	10,0	5,0
7	15,0	2,0
8	15,0	3,5
9	15,0	5,0
10	10,0	3,5
11	10,0	3,5

Fonte: Dados da pesquisa (2023).

Os dois fatores foram o aglutinante polivinilpirrolidona (PVP) K-30 e o extrato de *L. ferrea*, insumo farmacêutico ativo (IFA), utilizando três níveis de valores de

concentrações (menor, intermediário e maior).

Para o PVP K-30, foram utilizadas as concentrações de 2,0; 3,5 e 5,0%. Já para o IFA, usaram-se 5,0; 10,0 e 15%.

Foi utilizada a celulose microcristalina 101 para complemento da quantidade de formulação manipulada, totalizando 25 g cada lote.

Então, foram produzidos lotes de bancada manuais dos granulados, utilizando peneira granulométrica de 850 µm como malha granuladora, através do método de granulação por via úmida, sendo a água, em quantidade suficiente, utilizada como líquido de umedecimento.

A secagem foi realizada em estufa de circulação, levando aproximadamente 1 hora para secagem total. Em seguida, os granulados foram passados novamente em peneira granuladora, desta vez de 600 µm, a fim de promover uma uniformização de tamanho de grânulo.

4.4.1 Controle de Qualidade Físico-Químico do Granulado à Base de *Libidibia ferrea*

4.4.1.1 Características Organolépticas

Para determinação das características organolépticas, foram analisados odor e cor da formulação final.

4.4.1.2 Rendimento e Distribuição Granulométrica

O rendimento foi calculado baseado no peso da massa inicial de cada lote produzido (25g), comparado ao peso final de cada lote de granulados após secagem.

A determinação granulométrica foi realizada, segundo a Farmacopeia Brasileira 6° Edição (Brasil, 2019). Após o processo de secagem, submeteu-se à análise granulométrica, utilizando o conjunto de tamises montado, de acordo com a abertura da malha, onde a de maior abertura ficou sobre o de abertura menor, apoiados sobre o receptor de tamises. A abertura das malhas dos tamises utilizados foi de 850 µm, 600 µm, 500 µm, 425 µm, 250 µm e 150 µm. Foram pesados cerca de 22 g da amostra e transferidos para o tamis de maior abertura, de maneira uniforme. O aparato foi tampado e acionado, por cerca de 15 minutos, com vibração adequada. Após o término do ciclo, a amostra retida em cada malha foi pesada e calculou-se o

percentual de cada uma delas.

4.4.1.3 Características Reológicas

A análise das características reológicas dos granulados obtidos, como a determinação do ângulo de repouso e tempo de escoamento, determinações das densidades aparente e de compactação (Fator de Hausner, Índice de Carr, Índice de Densificação), foi realizada conforme metodologia descrita no subitem 3.3.9.

4.4.1.4 Análise de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As análises da área superficial das partículas do lote de granulados selecionado para prosseguimento dos testes de foram determinadas conforme metodologia descrita no subitem 3.3.2.

4.4.1.5 Análise Térmica

O lote escolhido de granulado à base de *L. ferrea* foi analisado, utilizando a técnica de DTG/TG.

Para isso, foi utilizado o equipamento Shimadzu® modelo DTG-60. Cerca de 5mg de amostra foram analisadas numa faixa de temperatura entre 25 e 600°C, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ultrapuro (50 mL/min) e razão de aquecimento de 10°C/min, utilizando cadinhos de alumina abertos (Lima *et al.*, 2019).

4.4.1.6 Análise Estatística

Os resultados das caracterizações físico-químicas como: rendimento, ângulo de repouso, tempo de escoamento, Fator de Hausner, Índice de Carr e Índice de Densificação, foram escolhidos para serem submetidos à análise estatística e, assim, ser definido um lote para prosseguimento de testes pré-clínicos.

Dessa forma, os 11 lotes de granulados à base do extrato seco da casca do caule de *Libidibia ferrea* foram monitorados no Minitab® Statistical Software 18.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Obtenção, Processamento e Caracterização da Matéria-Prima Vegetal

Foram coletadas 8 kg de cascas de *L. ferrea* (Figura 3), tendo perda de água de 8,75%, após secagem. A matéria-prima vegetal se apresenta com odor característico, cor amarronzada e de textura irregular.

Figura 3 - Cascas de *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.)

Fonte: Dados da pesquisa (2019).

O processo de moagem teve rendimento de 96,0%, resultando em cerca de 7 kg de matéria-prima bruta pulverizada (Figura 4). A droga vegetal se apresenta com odor característico, cor amarronzada e de pó de espessura fina a intermediária.

Ao final, obteve-se um rendimento final de aproximadamente 87,50% do material seco, pulverizado em relação ao material fresco.

Após coleta, secagem e moagem de vagens e sementes de *L. ferrea*, Fagiani (2022) obteve um rendimento similar de 88,57g a cada 100g de matéria-prima vegetal.

Figura 4 - Droga vegetal pulverizada de *Libidibia ferrea.*

Fonte: Dados da pesquisa (2019).

5.1.1 Determinação da Granulométrica

A determinação granulométrica foi realizada com o produto obtido na moagem da matéria-prima vegetal, casca do caule de *Libidbia ferrea*. Os dados obtidos informaram sobre o tamanho médio e a distribuição de tamanho do material vegetal utilizado. Os resultados, a partir da análise granulométrica, estão representados pelas porcentagens de pó de *L. ferrea* retidos, na tabela 2, e distribuição do tamanho das partículas.

Tabela 2 - Retenção granulométrica (%) da matéria-prima vegetal

ABERTURA DO TAMIS	% RETIDA
1700µm	0,768
710µm	34,916
355µm	36,907
250µm	16,394
180µm	7,046
125µm	3,071
Coletor	0,898

Fonte: Dados da pesquisa (2023).

Foi vista uma predominância de partículas nos tamanhos de 355 e 710 µm, sendo classificado como pó grosso, segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019), determinado pela característica de pós que passam em sua totalidade pelo tamis com abertura de malha de 1700 µm e, no máximo, 40% pelo tamis com abertura de malha de 355 µm.

As partículas da planta não passaram em sua totalidade pelo tamis de abertura de malha de 1700 µm, apresentando um percentual de retenção de 0,77 % nesta, podendo estar relacionada ao processo de moagem.

Abrantes (2015) encontrou-se uma maior concentração de pós de tamanho menor a 250 µm em seu trabalho com frutos e sementes de *L. ferrea,* totalizando 37,82% de sua amostra total. Somado aos percentuais retidos em malhas menores de 355 µm, caracteriza-se o pó como moderadamente grosso, uma vez que menos de 40% da amostra foi retida em malha com abertura inferior a 250 µm, segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019). O tipo de matéria-prima vegetal utilizada pode ter influenciado na diferença de categorização de tipo de pó. Ainda assim, vê-se que são pós grosseiros.

Os tamanhos de partículas padronizados são importantes para manter a reprodutibilidade dos processos e influenciam diretamente na capacidade de extração (Miki, 2021, Abrantes, 2015).

5.1.2 Determinação de Umidade

A avaliação da perda por dessecação da matéria-prima vegetal representou uma média de perda de 8,15 ± 0,15%, sendo considerado um valor aceitável para esta planta, perante a Farmacopeia Brasileira 6ª edição (Brasil, 2019), onde apresenta um valor de referência para perda máxima de até 13 %.

O alto teor de umidade possui influência direta na qualidade da matéria-prima, uma vez que propicia o crescimento microbiano, deterioração de substâncias e outros. Dessa forma, o resultado não só corrobora com outros estudos com o material vegetal, como mostra conformidade com a condução da matéria-prima vegetal, desde a coleta até o armazenamento, e garante sua estabilidade para uso posterior de forma segura (Silva; Silva; Linhares, 2020).

5.1.3 Determinação de Cinzas

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019) as cinzas totais incluem cinzas fisiológicas e cinzas não fisiológicas. O valor encontrado na droga vegetal foi de 8,21 ± 0,15 %.

O resultado obtido difere do valor recomendado na Farmacopeia Brasileira 6ª edição (Brasil, 2019) para *L. ferrea*, onde se preconiza o máximo de 8 % para cinzas totais.

O estudo corrobora com o resultado de Lima *et al.*, (2020) que encontrou o valor de 8,39 ± 0,022%. Em contrapartida, difere do encontrado por Santos (2016), que obteve o resultado de 5,31 ± 1,10%, ambos com a casca de Jucá.

Esses valores distintos podem ser associados a resquícios de matérias estranhas na coleta da matéria-prima vegetal, bem como ao solo e tipo de vegetação, sazonalidade e outros fatores, que podem interferir também na composição metabólica da planta (Miki, 2023; Lima *et al.*, 2020; Santos, 2016).

Devido ao valor obtido ter sido superior ao recomendado na Farmacopeia Brasileira 6ª edição (Brasil, 2019), foram ainda realizados os testes de determinação de cinzas sulfatadas para a determinação de resíduos inorgânicos/ou não voláteis, obtendo o valor de 11,5 ± 0,13 %, e de cinzas insolúveis em ácido, para verificação da presença de sílica e outros constituintes sílicos, sendo realizada, a partir do conteúdo resultante do teste de cinzas totais e a partir do conteúdo da análise de cinzas sulfatadas, obtendo, respectivamente, 0,741 ± 0,11 % e 0,903 ± 0,07%.

Dessa forma, pode-se associar a elevação das cinzas totais à presença de resíduos inorgânicos na amostra, ou seja, substâncias sem carbono, como metais, sais, ácidos e minerais, que podem ou não serem benéficas a saúde (Flores, 2017).

5.1.4 Índice de Intumescência

O índice de intumescência foi realizado para verificar o volume ocupado pela matéria-prima vegetal, quando em contato com líquidos. É também um indicativo da presença de mucilagens e pectinas, pois estas aumentam de volume quando em contato de solventes.

Foi encontrado o valor de 0,967 ± 0,058 mL na análise realizada, ou seja, é ocupado um volume de 0,967 mL a cada 1 g de matéria-prima vegetal (Figura 5). Com isso, foi vista uma baixa capacidade de intumescimento da amostra, sendo sugestivo de boa compactação (Miki, 2021).

Os valores diferem um pouco dos achados de Miki (2021) com 1,6 ± 0,058 mL e Frasson, Bittencourt e Heinzmann (2003) com 1,5 mL, valores que indicam intumescimento e, consequentemente, a presença de compostos de mucilagens.

Apesar de ser um método farmacopeico, não se tem um resultado esperado para este teste. Entretanto, o mesmo é de grande relevância para a manipulação da matéria-prima, uma vez que auxilia na escolha de dimensões de materiais e equipamentos a serem utilizados e forma farmacêutica a ser introduzida (Pietroluongo *et al.*, 2021).

Figura 5 - Análise do Índice de Intumescência da casca do caule de *Libidibia ferrea*

Fonte: Dados da Pesquisa (2023).

5.1.5 Triagem fitoquímica

A fitoquímica de *Libidbia ferrea* é apresentada na Tabela 3, onde foi vista a presença de açucares redutores, saponinas, flavonoides, terpenos e esteróides, taninos hidrolisáveis e condensados, bem como a ausência de alcaloides e cumarinas.

O presente estudo corrobora com os dados obtidos por Alves *et al.* (2023) e Lima *et al*., (2020), demonstrando a prevalência de taninos na matéria-prima estudada, além da presença de saponinas e flavonoides.

Tabela 3 - Análise fitoquímica da droga vegetal de *Libidibia ferrea.* (-) ausência; (+) presença

METABÓLITOS	**DROGA VEGETAL** *L. ferrea*
Alcaloides	-
Açúcares redutores	+
Cumarinas	-
Saponinas	+
Flavonoides	+
Terpenos/Esteroides	+
Taninos hidrolisáveis	+
Taninos condensados	+

Fonte: Dados da pesquisa (2023).

Por outro lado, Gonçalves *et al.* (2023) e Alves *et al.* (2023) relataram a presença de alcaloides, diferindo do encontrado neste trabalho. Tais diferenças podem ser explicadas pela sazonalidade da coleta, tipo de solo e até o processamento da matéria-prima vegetal.

5.2 Obtenção, processamento e Caracterização da Solução Extrativa

5.2.1 Solução Extrativa

O extrato aquoso apresentou rendimento de 90% ao final da extração (Figura 6). Apresentou coloração mais escura quando comparado ao pó, de odor característico e límpido após filtrado.

Figura 6 - Extrato aquoso das cascas de *Libidibia ferrea*.

Fonte: Dados da pesquisa (2019).

5.2.2 Determinação de pH

A solução extrativa demonstrou caráter ácido, tendo seu pH em 5,56 ± 0,03 possuindo assim natureza ácida.

Os dados corroboram com resultados de Miki (2021) e Lima *et al.* (2020) e Abrantes (2015) que caracterizaram extratos à base de *L. ferrea*, com natureza ácida. Este é um indicativo de estabilidade do extrato, uma vez que mantém características de compostos existentes no material vegetal, como os constituintes fenólicos, que já possuem caráter ácido.

5.2.3 Determinação da Densidade Relativa

A densidade relativa do extrato aquoso de *L. ferrea*, apresentou um valor próximo ao da densidade da água, sendo o resultado de 1,002 g/mL.

Este resultado corrobora com o de Miki (2021) que obteve uma densidade relativa de 1,0138 g/mL, com extrato obtido a partir das vagens da *L. ferrea*, e Lima et al. (2020) com 1,002 g/mL, obtido, a partir da casca do caule, e Abrantes (2015) com 1,019 g/mL, com extrato aquoso com frutos da *L. ferrea*, podendo ser considerado o esperado, uma vez que o extrato tem como solvente extrator a água e a mesma possui densidade de 1 g/mL.

5.2.4 Determinação do Resíduo Seco em Extrato Fluido

O valor de resíduo seco apresentado pela solução extrativa das cascas do caule de *L. ferrea* foi 1,17 ± 0,03%, significando que, para cada 100 g da solução extrativa, continha 1,17 g de substâncias sólidas solúveis.

Resultados para esse tipo de análise estão associadas ao rendimento final da operação, uma vez que corresponde ao teor de sólidos solúveis na amostra. Em seus estudos,Miki (2021) e Abrantes (2015) obtiveram um rendimento superior a 2%.

Este valor obtido é um indicativo de que após secagem, pode-se ter um baixo teor de rendimento (Lima *et al.*, 2020). Isto pode variar, de acordo com o tipo de extração realizada, embora sejam números correspondentes a outros autores como Costa (2012).

5.3 Obtenção, Processamento e Caracterização do Extrato Seco de *Libidibia ferrea*

5.3.1 Extrato Seco

Utilizou-se o método de liofilização para obtenção do extrato seco. Ao final, a matéria-prima vegetal apresentou coloração amarronzada, pouco denso e brilhoso, com rendimento aproximado de 20% (Figura 7).

Para garantir melhores condições e vida útil, o acondicionamento foi realizado em frascos âmbar, hermeticamente fechados.

Figura 7 - Extrato seco de *Libidibia ferrea* liofilizado

Fonte: Dados da pesquisa (2023).

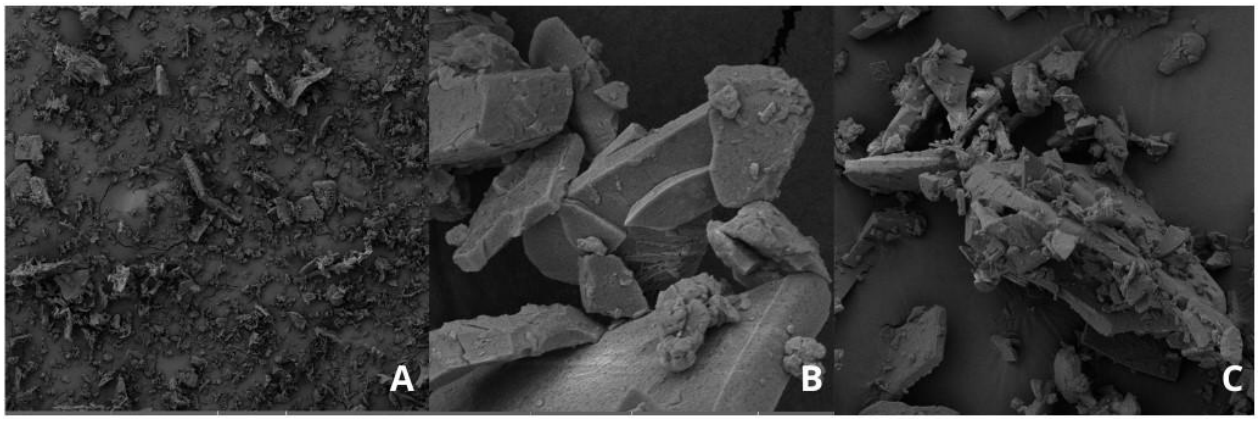
Estudos como o de Miki (2021) com vagens de Jucá, indicam um maior rendimento, chegando aos 51%, podendo estar associado às diferentes técnicas de secagem e também à parte da planta utilizada.

5.3.2 Análise de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As imagens obtidas no Microscópio Eletrônico de Varredura (Figura 8) com o extrato seco de *Libidibia ferrea* indicam uma morfologia lisa, cristalina e agregada. Pode-se também observar, com mais facilidade, a diferença nos tamanhos das partículas.

Apesar de também ter passado por extração e posteriormente secagem, o extrato seco não apresentou aspecto enrugado como nos estudos de Júnior (2023) e Miki (2021), que observaram essa característica na casca e vagem, respectivamente, possivelmente por terem sido submetidos a uma secagem em condições mais brutas.

Figura 8 - Extrato seco de *Libidibia ferrea* capturado em Microscópio Eletrônico de Varredura (A - captura geral; B e C - captura aproximada)



Fonte: Dados da Pesquisa (2023).

5.3.3 Determinação da Umidade Residual

O resultado obtido da determinação de umidade residual do extrato seco foi de 6,62 ± 0,56%, confrontando a Farmacopeia Brasileira 6ª edição (BRASIL, 2019), que preconiza o valor máximo de 5%.

O estudo também corrobora com o de Miki (2021), a qual encontrou o valor de 6,80 ± 0,79% ao realizar o teste com o extrato seco de vagens de *L. ferrea* e com o trabalho de Marinho (2011), onde obteve 5,08 ± 0,012% em seu extrato com as vagens de *L. ferrea.*

As pesquisas de Miki (2021) e Marinho (2011) utilizaram spray dryer para a secagem do extrato, demonstrando que mesmo com métodos de secagem diferentes do utilizado neste trabalho, ainda houve retenção de umidade acima do limite.

5.3.4 Triagem Fitoquímica

Foram encontrados açúcares redutores, flavonoides, triterpenos, esteroides, taninos hidrolisáveis, taninos condensados e saponinas, confirmada pelo teste de espumas (Figura 9), e a ausência de alcaloides e cumarinas. Os resultados obtidos para a prospecção fitoquímica do extrato seco de *L. ferrea*, podem ser vistos na Tabela 4.

Os dados indicam a presença dos mesmos metabólitos encontrados na

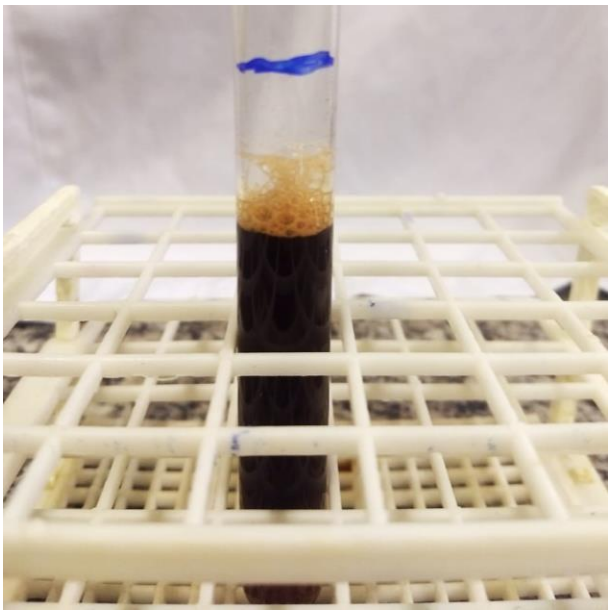
matéria-prima vegetal, demonstrando que o processo de secagem não alterou propriedades do material vegetal.

Tabela 4 - Análise fitoquímica de extrato seco de *Libidibia ferrea*. (-) ausência; (+) presença

METABÓLITOS	EXTRATO SECO DE *L. ferrea*
Alcaloides	-
Açúcares redutores	+
Cumarinas	-
Saponinas	+
Flavonoides	+
Terpenos/Esteroides	+
Taninos hidrolisáveis	+
Taninos condensados	+

Fonte: Dados da pesquisa (2023).

Figura 9 - Teste de espumas positivo para saponinas realizado nas amostras de *Libidibia ferrea*



Fonte: Dados da pesquisa (2023).

Estudos como o de Martins et al. (2023) e Souza et al. (2022) utilizando extrato hidroetanólico das folhas de Jucá, corroboram com o nosso achado de taninos, flavonoides, esteróides e saponinas.

Vasconcelos (2011), além de observar predominâcia de taninos na casca do caule de *L. ferrea*, associou a eles a atividade antihiperglicemiante do material

vegetal, através do seu estudo em ratos.

5.3.5 Doseamento do Teor de Taninos

O doseamento de taninos foi realizado com a matéria-prima vegetal e com o extrato seco de *L. ferrea*, apresentando 15,27% expressos em pirogalol (p/p), conforme cálculo matemático fornecido pela Farmacopeia brasileira 6° edição (2019).

Em estudo de otimização analítica, Tenório et al. (2017) doseou a casca da *Hymenaea courbaril* L., espécie da família Fabaceae, em 4,17% expressos em pirogalol, demonstrando a maior capacidade de *L. ferrea,* em teor de taninos totais.

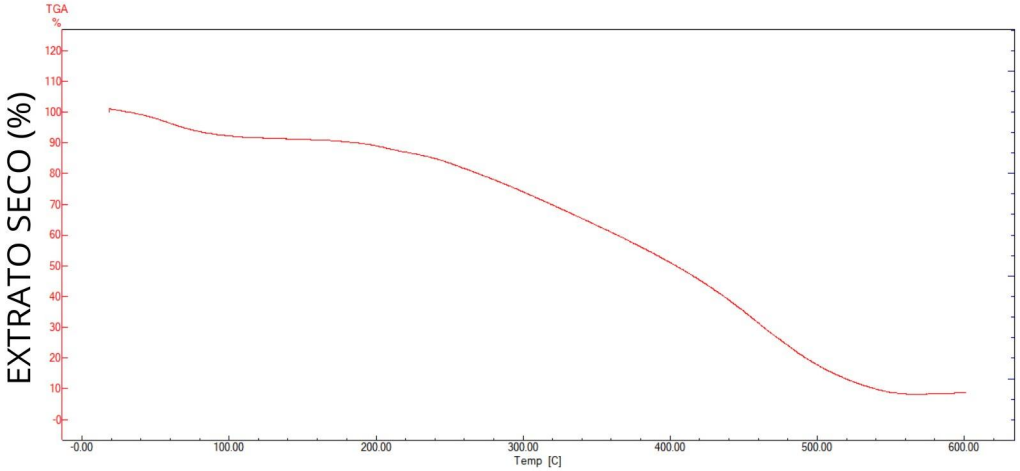
O presente resultado também corrobora com um trabalho de Galvão (2015), com a casca da *L. ferrea*, onde foi encontrado o teor de taninos totais de 12,12%, expressos em pirogalol.

Os resultados obtidos nestes trabalhos corroboram com a sugestão de riqueza do Jucá em taninos. As variações nos teores encontrados podem ter as mais diversas razões, desde a localização original do material vegetal até as diferentes formas de preparo e análises.

5.3.6 Análise Térmica

A Figura 10 apresenta a curva de termogravimetria (TG) do extrato seco liofilizado de *L. ferrea*, demonstrando sua perda de massa ao longo do tempo, quando exposto a altas temperaturas de forma gradual.

Figura 10 - Análise termogravimétrica (TG) do extrato seco de *Libidibia ferrea*.



Fonte: Dados da pesquisa (2023).

O extrato seco de *L. ferrea* apresentou dois picos de perda de massa, sendo o primeiro na faixa em torno de 55 a 100°C, representando uma perda média de 5%, relacionada à presença da água, ainda restante do processo de secagem do extrato seco. O outro pico teve início em torno de 200°C, com declínio gradual, e início da perda de massa de 10%, conforme imagem 1, onde o eixo TGA refere-se à porcentagem de massa perdida ao longo do aumento da temperatura.

Dados como temperatura de degradação são essenciais para predizer condições ideais de manipulação e armazenamento.

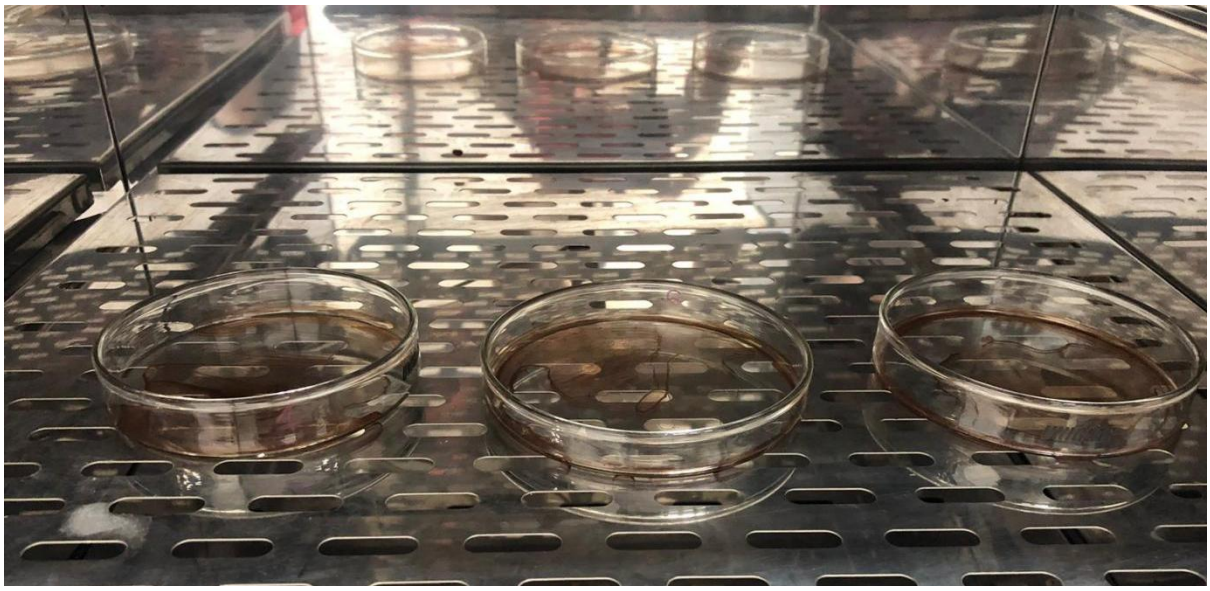
Lima et al. (2020), em análise do extrato seco da casca de *L. ferrea,* avaliou um discreto pico de degradação iniciando em aproximados 120°C e outro pico mais acentuado em torno de 288°C.

Estudos com folhas de *Triplaris gardneriana*, pertencente ao mesmo filo, mostraram picos de degradação similares, entre 100 e 170 °C e posteriormente em 280°C. Acredita-se que as faixas de degradação vistas possam se referir à decomposição de matéria orgânica e à queima de produtos carbonáceos, respectivamente (Macêdo *et al.*, 2021).

5.3.7 Determinação de Solubilidade

A análise indicou uma solubilidade média, em água destilada, de 55,14 ± 0,21% do extrato seco de *L. ferrea* (Figura 11).

Figura 11 - Análise de Determinação de Solubilidade do extrato seco de Libidibia ferrea



Fonte: Dados da Pesquisa (2023).

Isso o caracteriza como um extrato facilmente solúvel segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição (Brasil, 2019), uma vez que foi 10mg de extrato seco apresentou solubilidade em 100mL de água, em uma proporção 1/10 partes.

A solubilidade é crucial, ao se relacionar com a biodisponibilidade do fármaco na corrente sanguínea (Vilela, 2020).

5.3.8 Determinação de Higroscopicidade

O extrato seco de *L. ferrea* apresentou uma higroscopicidade de 42,98 ± 2,96%, sendo considerado extremamente higroscópico, segundo a classificação de Paiva (2020).

Essa é uma característica crucial de se entender, para garantir condições ideais de manipulação e armazenamento da droga vegetal, pois uma vez que substâncias higroscópicas possuem alta capacidade de absorção de umidade, ao serem expostos ao ambiente por longo período e/ou armazenamento inadequados, a amostra reterá a umidade, propiciando aumento microbiano, degradação de substâncias e outros (Silva; Silva; Linhares, 2020).

5.3.9 Características Reológicas

Houve impossibilidade em determinar dados de ângulo de repouso e tempo de escoamento do extrato seco de *Libidibia ferrea*, que demonstrou alta dificuldade de fluidez, característica comum em extratos secos (Lima *et al.*, 2020).

De acordo com a Tabela 5, assumiu-se o tempo de escoamento como infinito e ângulo de repouso indeterminado, com valor superior a 30°. O Índice de Carr (IC) superior a 20% demonstra a dificuldade no escoamento do pó, o que é um ponto de atenção para a manipulação da droga vegetal. O Fator de Hausner (FH) obtido indica um tópico não favorável à fluidez e o Índice de Densificação (ID), demonstrou propriedades de empacotamento mais dificultosas (Egito *et al.*, 2023).

Assim, esses resultados apresentam um pó com limitações de empacotamento e fluidez.

Tabela 5 - Análise reológica do extrato seco de *Libidibia ferrea (*DA: densidade aparente; DC: densidade compactada; FH: fator de Hausner; IC: índice de Carr; ID: índice de densificação; ÂNG: ângulo de repouso; ESC: tempo de escoamento; NO - não obtido).

DA	DC	FH	IC	ID	ÂNG °	ESC (s)
0,23 g/mL	0,45 g/mL	1,95	48,79%	21 mL	NO	Infinito

Fonte: Dados da pesquisa (2023).

5.4 Obtenção e desenvolvimento dos granulados à base do extrato seco de *Libidibia ferrea*

Vê-se na forma farmacêutica escolhida um alto potencial de escolha por seu baixíssimo risco de ocorrência de “dose dumping”, ou seja, diminuta probabilidade do acontecimento de uma rápida liberação do fármaco, que poderia, neste caso, causar uma drástica diminuição da glicemia, à menor irritação à mucosa gástrica, ao apresentar uma melhor distribuição no trato gastrointestinal, entre outros (Pezzini; Silva; Ferraz, 2007; ANVISA, 2019).

A polivinilpirrolidona (PVP) K-30 e celulose microcristalina 101 são fortes aliados, segundo a literatura, para formação de granulados e possuem indicação e faixas definidas no Manual de Excipientes Farmacêuticos (Rowe, 2020).

Quanto ao insumo farmacêutico ativo (IFA), foram obtidas as concentrações pré-estabelecidas, por possuir uma alta solubilidade em água e características

reológicas, que dificultam a manipulação, dificultando na formação dos grânulos, quando em maiores concentrações.

5.4.1 Controle de Qualidade Físico-Químico dos Granulados à Base de *Libidibia ferrea*

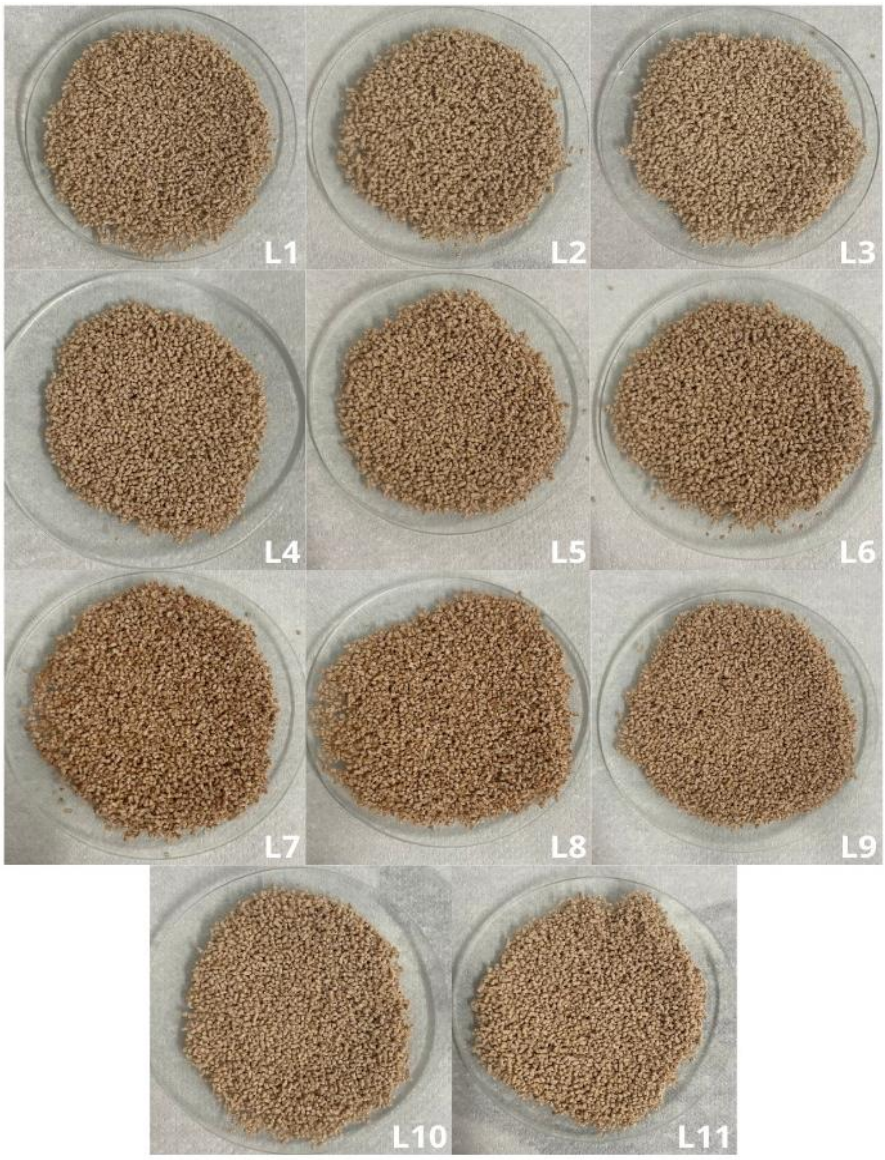
5.4.1.1 Características Organolépticas

Os granulados obtidos apresentaram coloração marrom claro opaca, derivada da mistura do extrato de cor marrom com os excipientes de cor branca, densidade moderada, presença de porosidade em sua superfície e aspecto levemente irregular, assemelhando-se a pequenos cilindros (Figuras 12 e 13). Não possuem odor.

Todos os lotes se assemelham quanto ao aspecto, demonstrando a capacidade de versatilidade na composição destes. Além disso, há um indicativo de estabilidade frente às misturas, uma vez que a coloração e o odor se mantiveram estáveis.

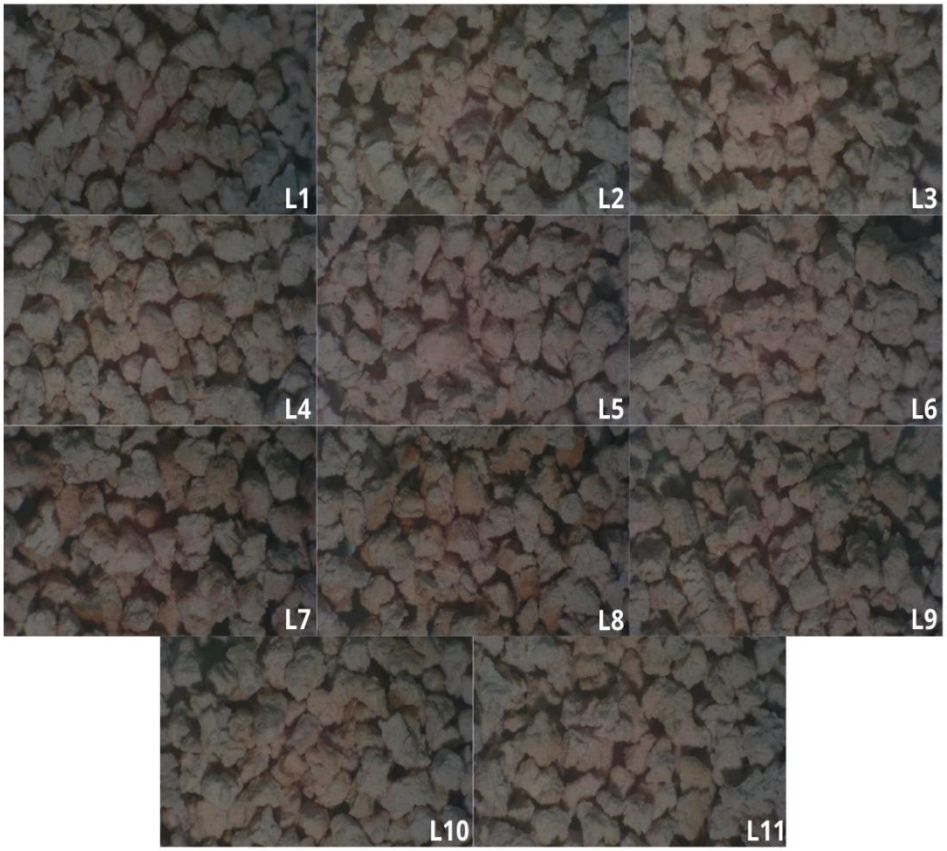
Há ainda a importância, quanto à uniformidade no aspecto dos granulados, sendo estes, muitas vezes, atrelados ao processo de preparo, aos excipientes e às concentrações utilizadas, também responsáveis pela formação de poros na superfície, podendo ser atrelados a outros parâmetros importantes para um fármaco, como a dissolução (Couto; Ortega; Petrovick, 2000, Andrade, 2009).

Figura 12 – Os 11 lotes de granulados à base de *Libidibia ferrea* formados, no tamanho médio 600µm, em visão macroscópica



Fonte: Dados da pesquisa (2023).

Figura 13 – Granulados formados - tamanho médio 600µm - em visão aproximada em esteroscópio



Fonte: Dados da pesquisa (2023).

5.4.1.2 Rendimento e Distribuição Granulométrica

Foi observado que o rendimento total de todas as formulações foi superior a 80%, tendo resultados ainda melhores nos lotes 1, 2, 3 e 5, com rendimentos superiores a 90% (Tabela 6). Não foi demonstrada diferença estatística significativa entre os lotes.

Após a tamisação, houve predominância de tamanho de grânulos de 600µm, sendo a porção escolhida para o prosseguimento dos testes (Tabela 6).

Tabela 6 – Rendimento total da formulação e Distribuição granulométrica por lote

	ENS1 (%)	**ENS2 (%)**	**ENS3 (%)**	**ENS4 (%)**	**ENS5 (%)**	**ENS6 (%)**	**ENS7 (%)**	**ENS8 (%)**	**ENS9 (%)**	**ENS10 (%)**	**ENS11 (%)**
Rend	91,12	92,20	94,40	88,60	88,80	90,44	89,16	86,92	84,28	87,72	87,92
850µm	8,60	8,20	12,54	0,99	7,66	2,87	1,93	2,58	0,43	0,78	4,05
600µm	77,83	84,99	75,04	63,93	75,77	80,01	62,90	64,80	59,18	73,05	69,02
500µm	1,54	1,00	1,31	4,70	2,07	2,21	6,46	5,66	6,64	3,51	4,09
425µm	2,24	1,21	1,95	6,64	2,84	2,74	7,81	7,32	8,35	4,88	4,96
250µm	5,36	4,08	5,42	10,93	6,04	6,68	11,35	10,22	13,15	8,94	9,24
150µm	2,59	2,47	3,22	5,46	3,06	3,41	5,20	4,79	5,89	4,38	4,41
Coletor	1,10	1,43	2,20	4,97	2,84	1,72	3,86	4,65	5,79	3,01	3,50

Fonte: Dados da Pesquisa (2023).

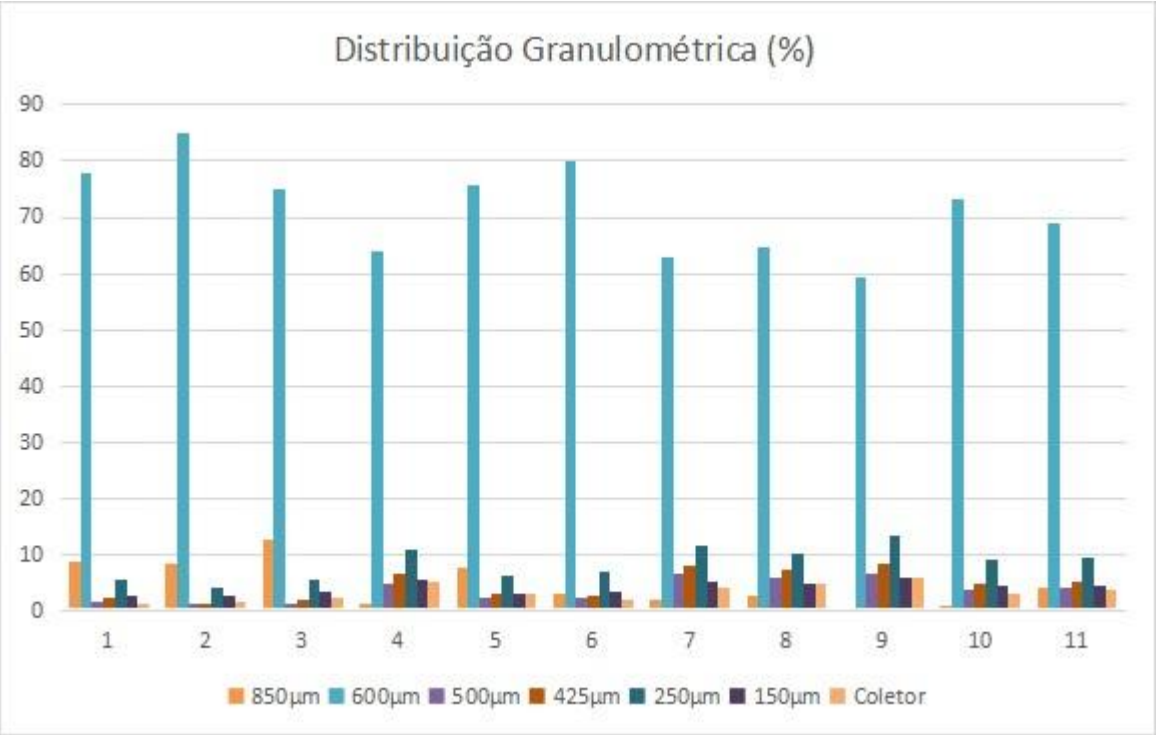
Observa-se uma tendência aos tamanhos de grânulos, mesmo em diferentes composições de formulação, considerado um dado positivo, pois a do tamanho de partículas estão intimamente ligados à liberação dos fármacos e características físico-químicas (Andrade, 2009).

Apesar disso, em todas as formulações obteve-se um valor acima de 10% do rendimento dos granulados tamisados fora da faixa escolhida (600µm), quando observadas partículas primárias livres e aglomerados de baixa granulometria, indo de encontro com o que indica Couto, Ortega e Petrovick (2000), podendo estar relacionado com a forma de tratamento dos granulados após o processo de secagem.

Os rendimentos se mostraram superiores, quando comparados ao obtido de granulados efervescentes no estudo de Lima (2020), onde obteve 71,18% de formulação final.

O tamanho apresentado como o de maior rendimento, 600µm, torna-o um potencial subproduto, uma vez que permite uma compactação ou encapsulamento com uma maior dosagem, diminuindo, inclusive, a necessidade de adição de excipientes, podendo ser melhor observado nos testes de caracterização reológica (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Percentual dos tamanhos dos grânulos dos 11 lotes formados



Fonte: Dados da Pesquisa (2023).

5.4.1.3 Características Reológicas

Entre todas as formulações, não houve diferenças estatísticas significativas ($p < 0,05$), quanto à caracterização reológica dos granulados, onde todos mostraram potencial para serem manipulados com fluidez e compactação desejadas, conforme especificações citadas em Lima (2020), representados na Tabela 7.

Tabela 7 – Características reológicas dos lotes de bancada (LB) produzidos (ÂNG: ângulo de repouso; ESC: tempo de escoamento; DA: densidade aparente; DC: densidade compactada; FH: fator de Hausner; IC: índice de Carr; ID: índice de densificação).

Lotes de Bancada	ANG °	ESC (S)	DA	DC	FH	IC (%)	ID
1	8	2,50	0,42	0,48	0,87	12,5	1
2	7	2,24	0,43	0,50	0,86	14,0	1
3	7	2,46	0,42	0,48	0,87	12,5	2
4	7	2,29	0,40	0,45	0,89	11,1	2
5	7	2,55	0,40	0,45	0,89	11,1	1
6	6	1,83	0,43	0,50	0,86	14,0	2
7	7	1,83	0,38	0,45	0,84	15,5	2
8	7	1,77	0,36	0,43	0,84	16,3	3
9	7	2,08	0,38	0,45	0,84	15,5	2
10	7	1,83	0,40	0,48	0,83	16,7	2
11	8	1,97	0,37	0,45	0,82	17,7	2

Fonte: Dados da pesquisa (2023).

Os parâmetros reológicos estão intimamente relacionados com a fluidez do material, bem como a capacidade de compactação. Estes, são aspectos de suma importância para manipulação e formação adequada de uma forma farmacêutica.

Dessa forma, quanto mais baixo de 30°, for o ângulo de repouso e menor for o tempo de escoamento, maior será o poder de fluidez (Andrade, 2009; Lima, 2020).

Para os Índice de Carr (IC), Fator de Hausner (FH) e Índice de Densificação (ID), materiais com valores abaixo de 20%, menor de 1,25 e menor que 20 mL, respectivamente, tendem a apresentar positiva fluidez e compactação estável (Andrade, 2009; Lima, 2020).

Consequentemente, os resultados obtidos com a avaliação reológica indicam

que todos os lotes apresentam excelentes parâmetros para manipulação. Dessa forma, apesar de não terem demonstrado diferenças estatísticas, o lote 1 foi indicado para continuidade de testes farmacológicos e farmacotécnicos, como o perfil de dissolução, por ter apresentado um dos melhores rendimentos, IC, FH e ID, além de respeitar aos preceitos de desenvolvimento de medicamentos, onde se deseja que o produto tenha a capacidade de produzir o efeito desejado com a menor dose possível.

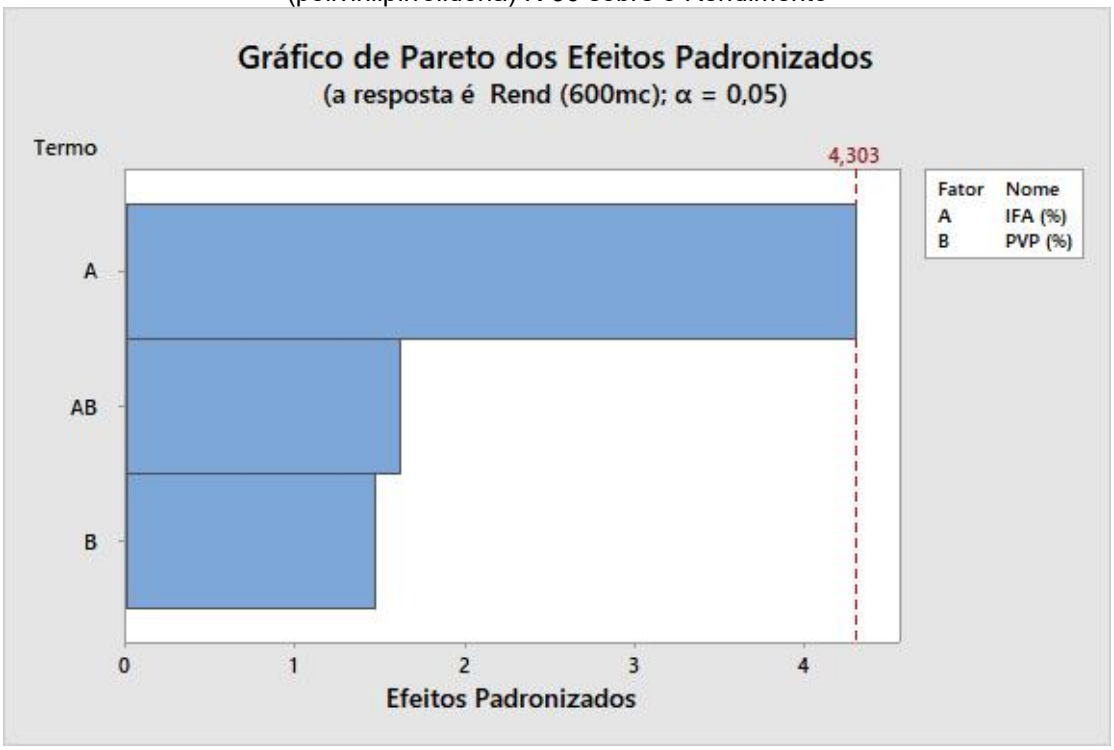
5.4.1.4 Análise Estatística

Para todas as análises realizadas, considerou-se um intervalo de confiança de 95%. Assim, entre as combinações feitas entre os lotes, nenhuma diferença estatística foi verificada, sendo o valor de $p > 0,05$.

Através dos gráficos 2 e 3, pode-se ver que, ainda que não tenha havido significância nas composições, o IFA é o componente que possui uma maior tendência a afetar o rendimento da formulação, sendo que com a menor concentração utilizada no estudo (5%), notou-se um maior rendimento.

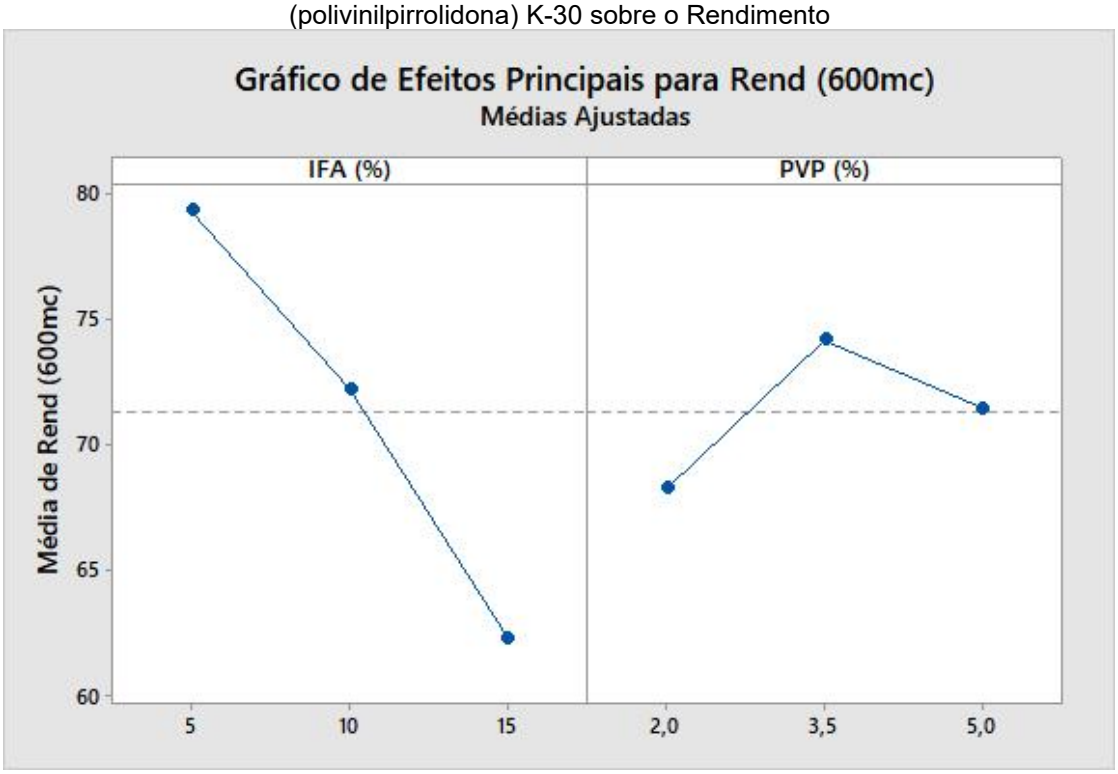
Já sobre o aglutinante, polivinilpirrolidona (PVP K-30), a concentração intermediária (3,5%) apresenta a maior probabilidade estatística de fornecer melhores rendimentos.

Gráfico 2 - Gráfico de Pareto com a influência do IFA (insumo farmacêutico ativo) e PVP (polivinilpirrolidona) K-30 sobre o Rendimento



Fonte: Dados da pesquisa (2023).

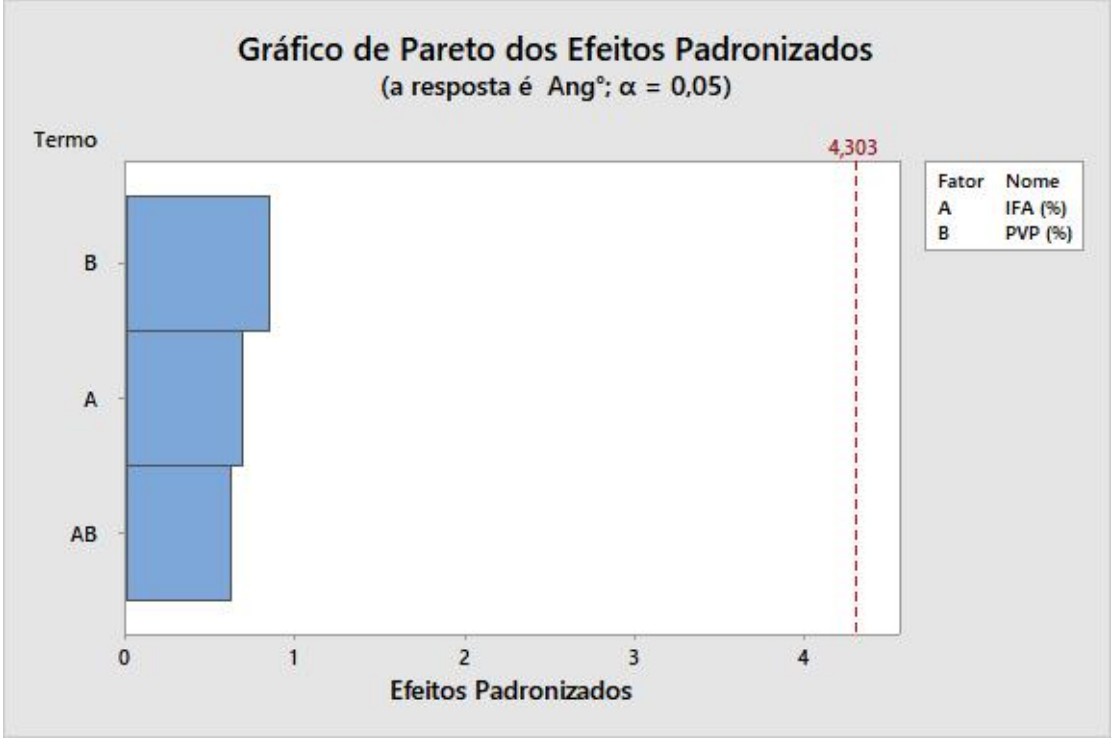
Gráfico 3 - Gráfico de Efeito com a influência do IFA (insumo farmacêutico ativo) e PVP (polivinilpirrolidona) K-30 sobre o Rendimento



Fonte: Dados da pesquisa (2023).

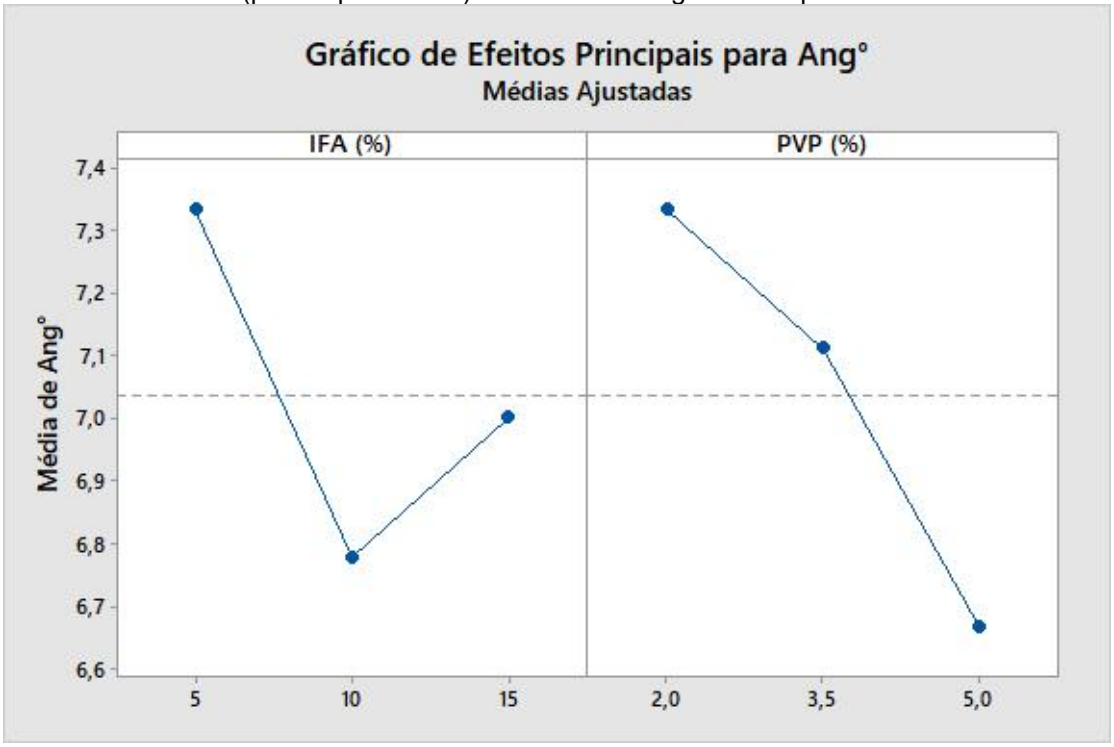
Nos gráficos 4 e 5, viu-se que a concentração de 10% de IFA e 5% de PVP K-30 são as condições mais recomendadas para obtenção de um ângulo de repouso mais favorável a uma formulação, menor de 30°.

Gráfico 4 - Gráfico de Pareto com a influência do IFA (insumo farmacêutico ativo) e PVP (polivinilpirrolidona) K-30 sobre o Ângulo de Repouso



Fonte: Dados da pesquisa (2023).

Gráfico 5 - Gráfico de Efeito com a influência do IFA (insumo farmacêutico ativo) e PVP (polivinilpirrolidona) K-30 sobre o Ângulo de Repouso



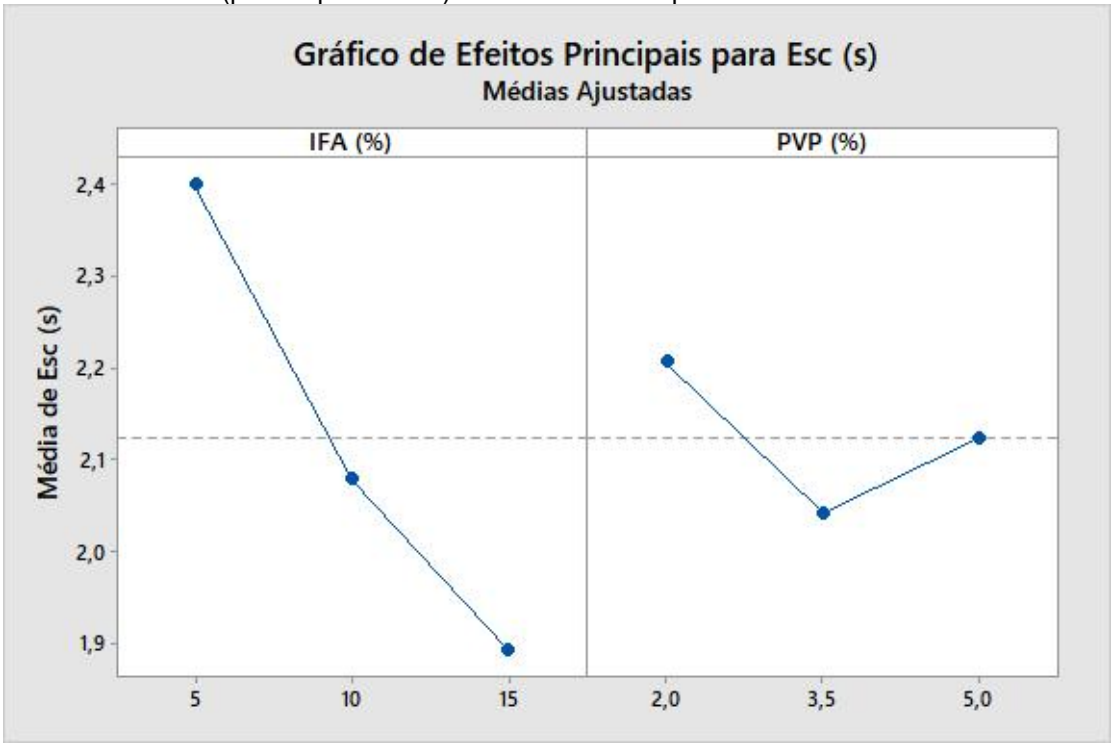
Fonte: Dados da pesquisa (2023).

Já os gráficos 6 e 7 demonstram que a maior concentração do IFA associada à concentração intermediária do PVP K-30 pode propiciar um tempo de escoamento mais rápido e desejável para a obtenção da forma farmacêutica.

Gráfico 6 - Gráfico de Pareto com a influência do IFA (insumo farmacêutico ativo) e PVP (polivinilpirrolidona) K-30 sobre o Tempo de Escoamento

Fonte: Dados da pesquisa (2023).

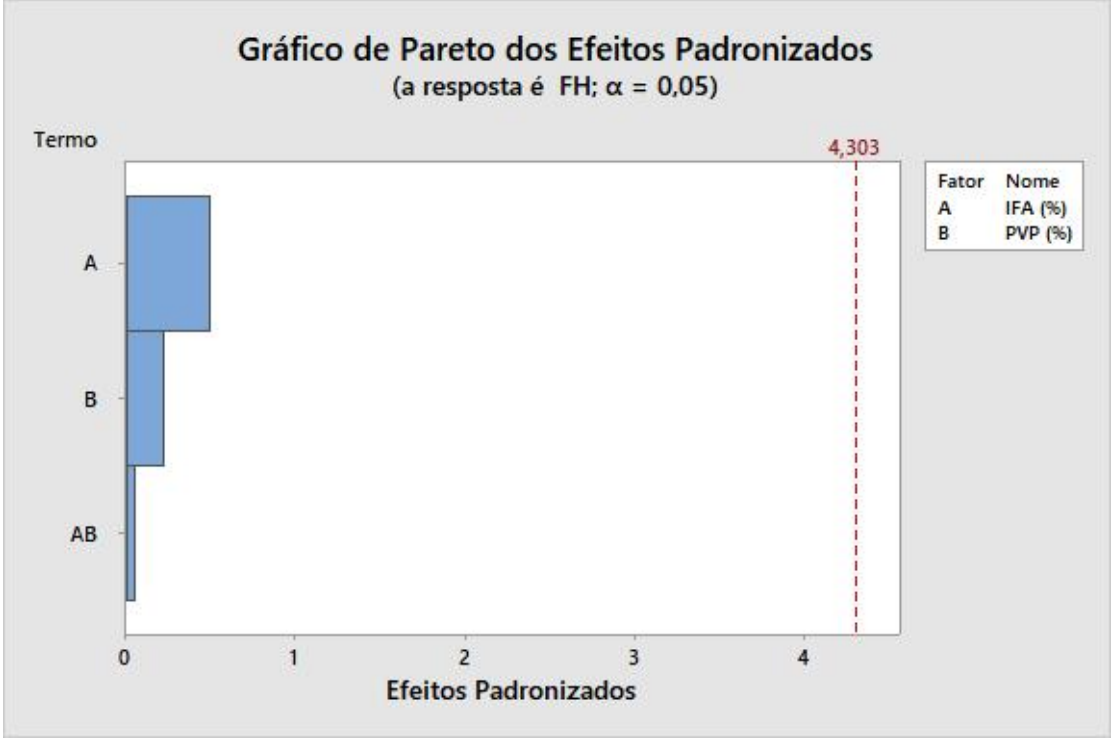
Gráfico 7 - Gráfico de Efeito com a influência do IFA (insumo farmacêutico ativo) e PVP (polivinilpirrolidona) K-30 sobre o Tempo de Escoamento



Fonte: Dados da pesquisa (2023).

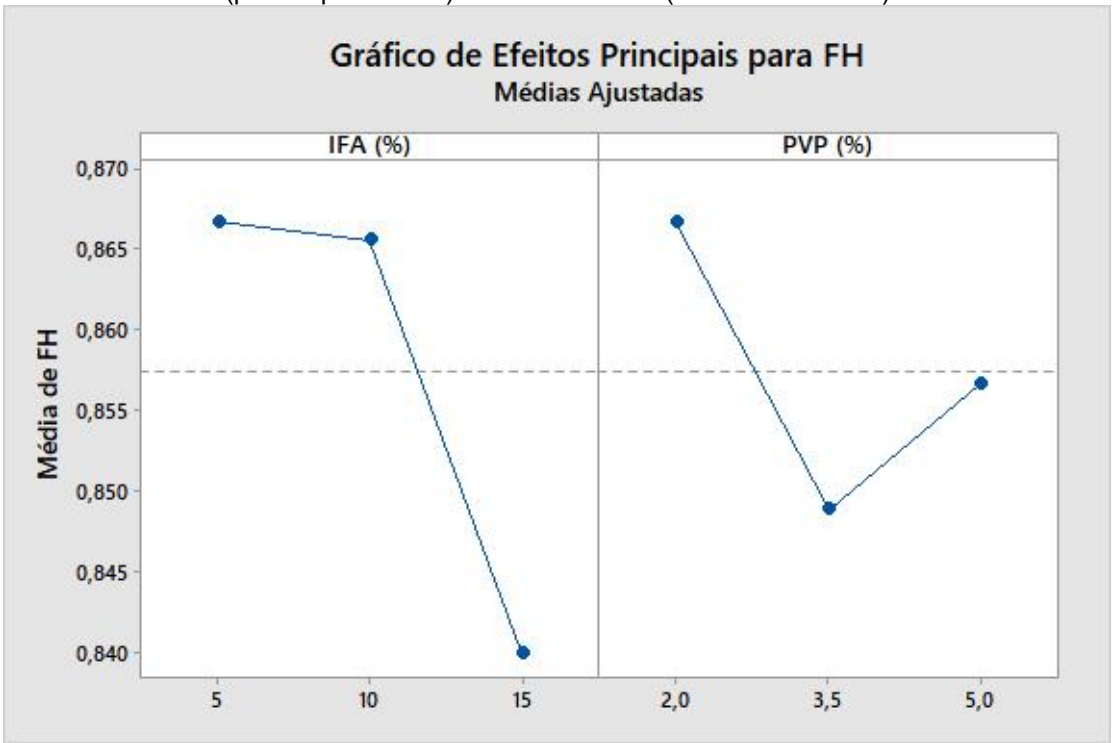
O mesmo vale para a obtenção do Fator de Hausner, nos gráficos 8 e 9, obtido através da razão entre os valores de densidade aparente e compactada, onde a maior concentração do IFA associada à concentração intermediária do PVP K-30 favorecem a formação da formulação com valor menor a 1,25.

Gráfico 8 - Gráfico de Pareto com a influência do IFA (insumo farmacêutico ativo) e PVP (polivinilpirrolidona) K-30 sobre o FH (Fator de Hausner)



Fonte: Dados da pesquisa (2023).

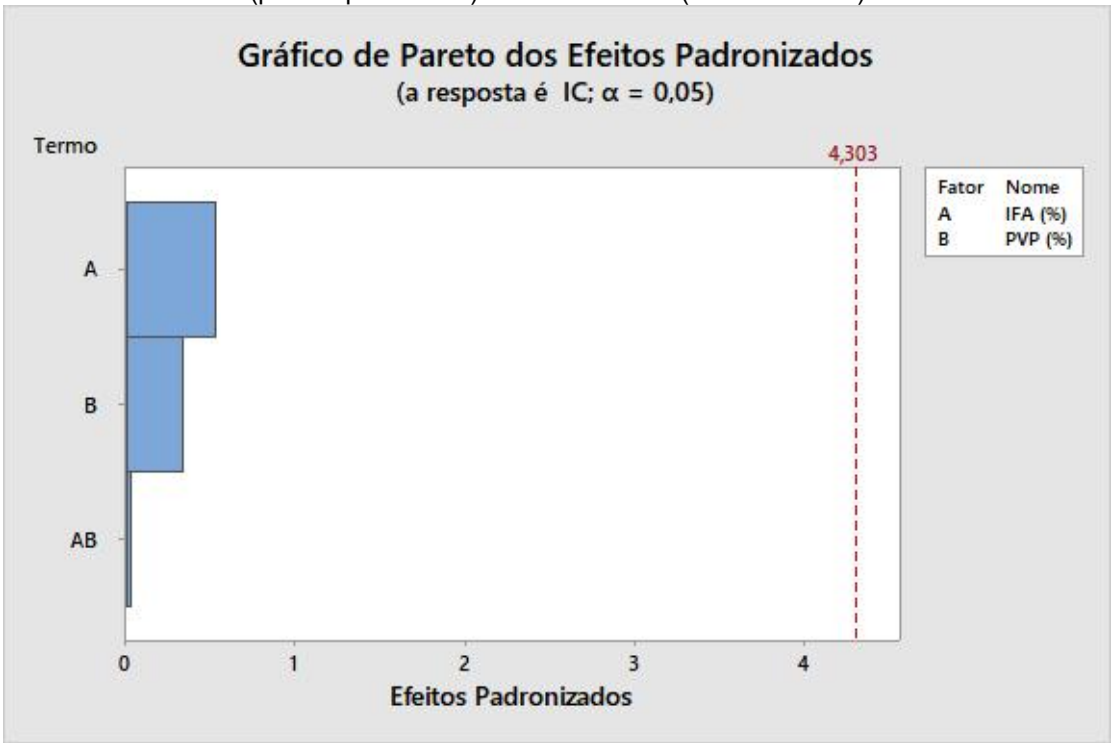
Gráfico 9 - Gráfico de Efeito com a influência do IFA (insumo farmacêutico ativo) e PVP (polivinilpirrolidona) K-30 sobre o FH (Fator de Hausner)



Fonte: Dados da pesquisa (2023).

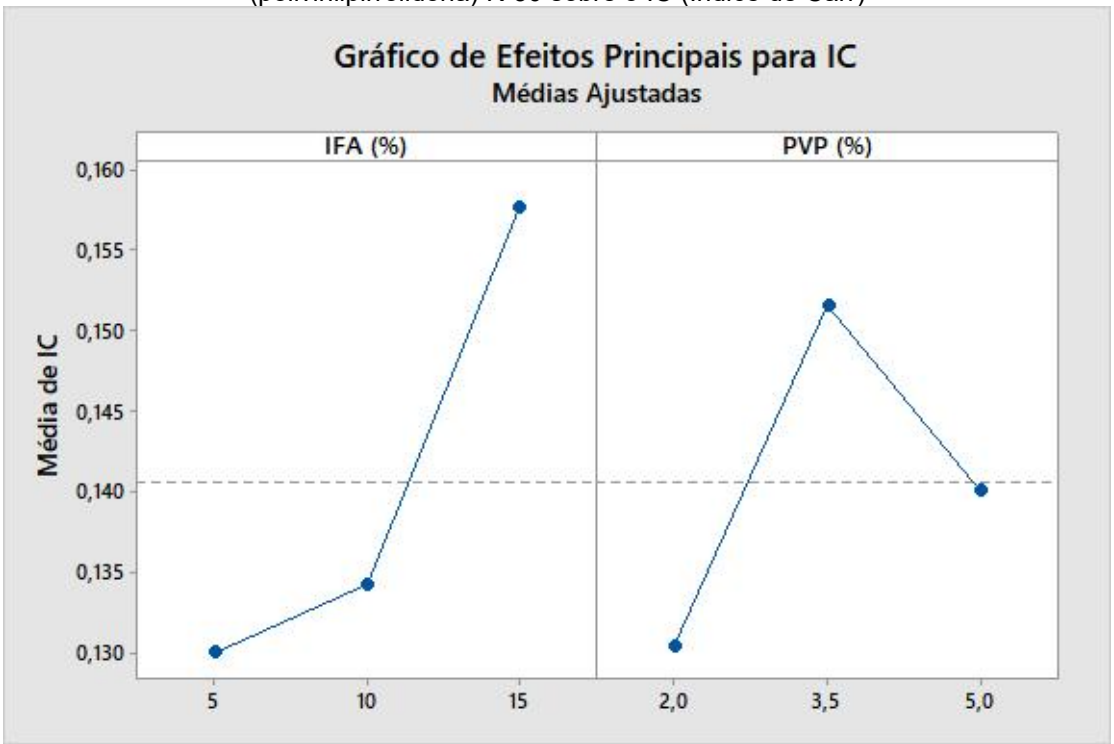
Para o Índice de Carr, que apresenta características acerca do escoamento, a tendência que melhor apresenta o desejável, é a combinação das menores concentrações de IFA e PVP K-30, visto através dos gráficos 10 e 11, admitindo-se um escoamento ótimo entre 0 e 15%.

Gráfico 10 - Gráfico de Pareto com a influência do IFA (insumo farmacêutico ativo) e PVP (polivinilpirrolidona) K-30 sobre o IC (Índice de Carr)



Fonte: Dados da pesquisa (2023).

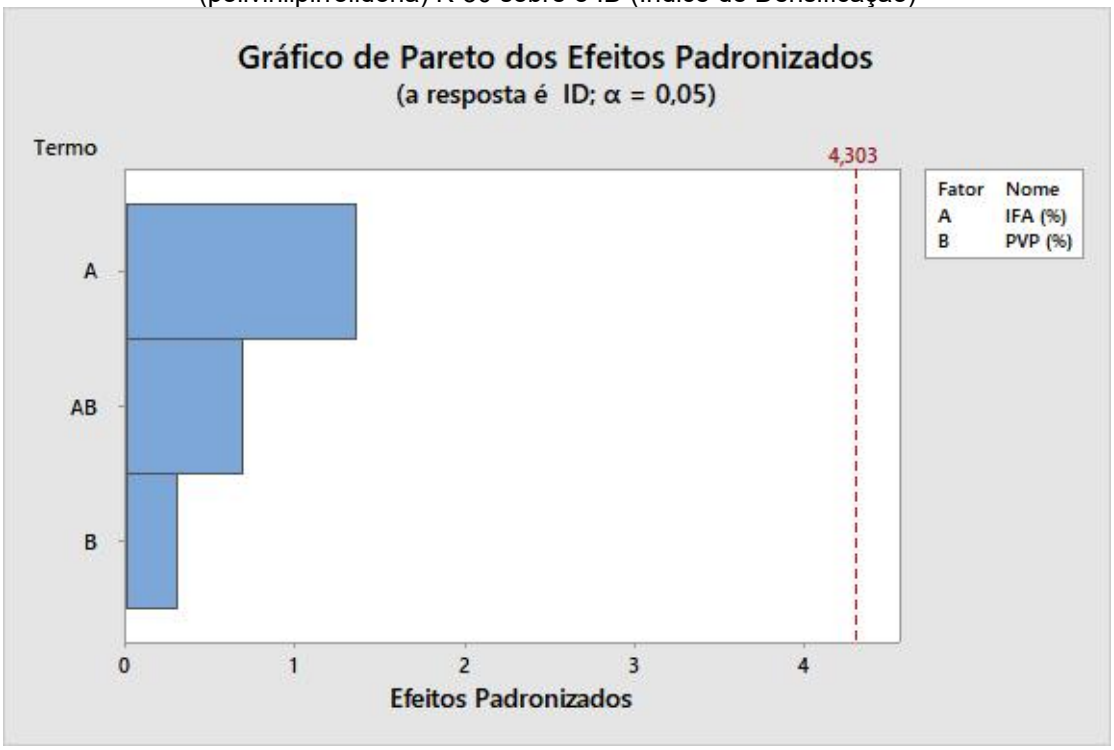
Gráfico 11 - Gráfico de Efeito com a influência do IFA (insumo farmacêutico ativo) e PVP (polivinilpirrolidona) K-30 sobre o IC (Índice de Carr)



Fonte: Dados da pesquisa (2023).

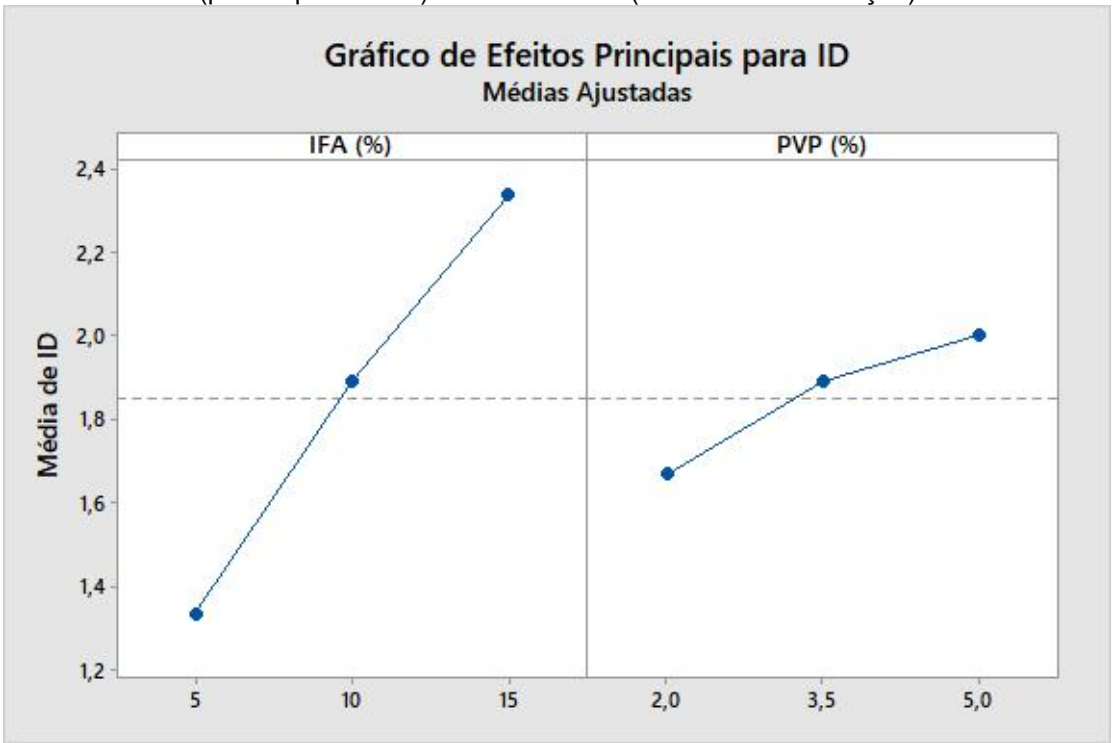
Da mesma forma para o Índice de Densificação, relacionado à capacidade e energia necessária para compactação do material, nos gráficos 12 e 13, onde se deseja o menor valor possível, é provável a partir da combinação das menores concentrações de IFA e PVP K-30.

Gráfico 12 - Gráfico de Pareto com a influência do IFA (insumo farmacêutico ativo) e PVP (polivinilpirrolidona) K-30 sobre o ID (Índice de Densificação)



Fonte: Dados da pesquisa (2023).

Gráfico 13 - Gráfico de Efeito com a influência do IFA (insumo farmacêutico ativo) e PVP (polivinilpirrolidona) K-30 sobre o ID (Índice de Densificação)

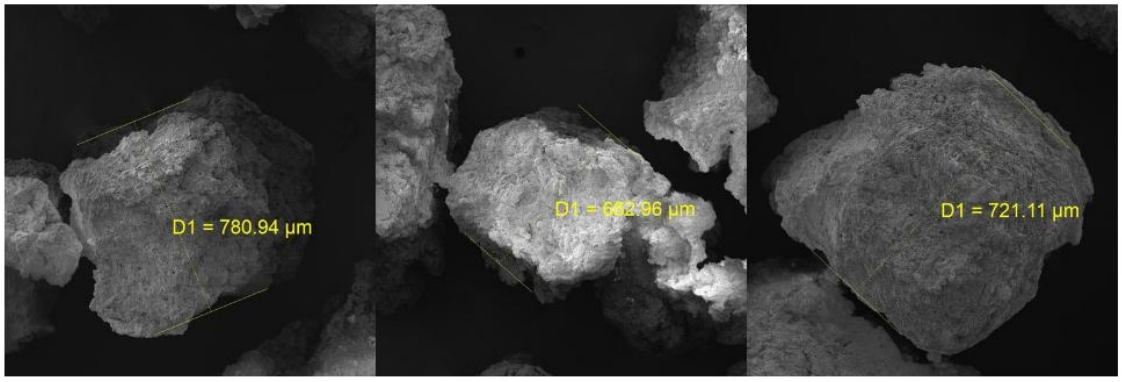


Fonte: Dados da pesquisa (2023).

5.4.1.5 Análise de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As imagens obtidas no Microscópio Eletrônico de Varredura (Figura 14) foram realizadas apenas com o lote 1 (L1) dos granulados à base de *Libidibia ferrea,* uma vez que este foi o escolhido para continuidade dos testes. Além de propiciar uma demonstração mais clara sobre o tamanho dos granulados, apresentam também a característica morfológica dos grânulos, sendo eles levemente arredondados, com superfície irregular. Esta é uma característica de interesse uma vez que esta irregularidade sugere a presença de poros, que podem ser relacionados com dissolução e consequente biodisponibilidade do ativo (Couto; Ortega; Petrovick, 2000, Andrade, 2009).

Figura 14 - Análise de Microscopia Eletrônica de Varredura do lote 1 (L1) de granulados à base de *Libidibia ferrea*

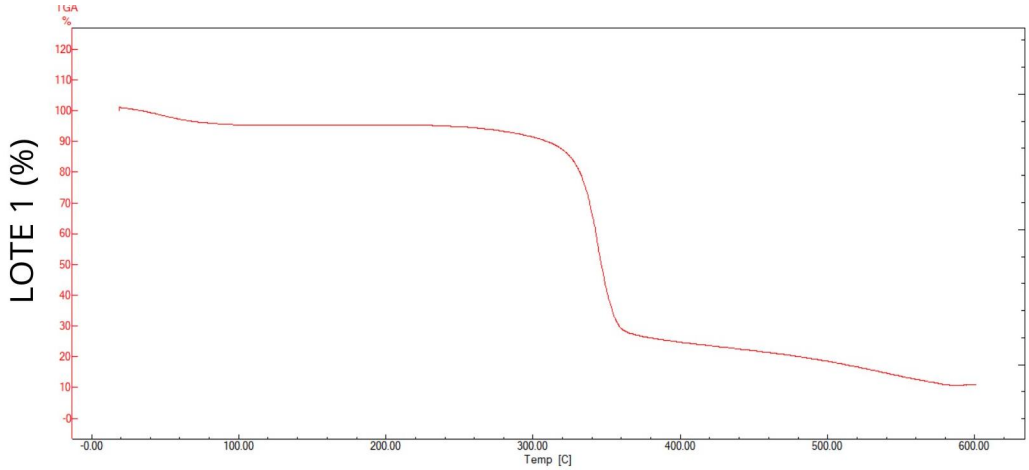


Fonte: Dados da pesquisa (2023).

5.4.1.6 Análise Térmica

Foi visto que os componentes da formulação são estáveis mesmo em altas temperaturas. Na formulação do Lote 1, foram demonstrados dois picos de perda de massa, sendo o primeiro em torno de 50 a 100 °C, relacionada à perda da massa de água em 5% e o segundo pico, com início em 298°C e perda inicial em 10% (Figura 15).

Figura 15 - Análise termogravimétrica (TG) dos granulados formados à base de *Libidibia ferrea* no lote 1 (L1)



Fonte: Dados da pesquisa (2023).

O polivinilpirrolidona (PVP K-30) sofre fusão em 150 °C, enquanto a celulose microcristalina, em torno de 260-270°C (Rowe; Quinn, 2020).

Com isso, observou-se que a mistura dos componentes, extrato seco e excipientes, não apenas não afetou a estabilidade térmica do extrato seco e às demais partes, como também, retardou a degradação das substâncias. Esses dados têm relevância ao demonstrarem a alta resistência térmica da formulação, indicando alta estabilidade, garantindo uma segurança de efeito e propiciando boas condições de manipulação e armazenamento do produto.

6 CONCLUSÃO

Neste trabalho, foi possível realizar a caracterização físico-química da matéria-prima vegetal, solução extrativa e extrato seco de *Libidibia ferrea.*

A casca do caule da *Libidibia ferrea,* teve uma perda de 8,75% de água e um rendimento de 96% após a moagem, caracterizado como pó grosso através do teste de distribuição granulométrica. A perda por dessecação obtida esteve dentro do preconizado. O teor de cinzas totais foi ligeiramente acima do estabelecido. O índice de intumescência o caracterizou como um material de baixo intumescimento. Na pesquisa de fitoquímicos foram vistos açucares redutores, saponinas, flavonoides, terpenos e esteróides, taninos hidrolisáveis e condensados e a ausência de alcaloides e cumarinas.

A solução extrativa foi obtida numa proporção de droga:solvente de 1/20 (p/v) e apresentou limpidez, com coloração e odor característicos, pH de natureza ácida densidade relativa semelhante ao do solvente e resíduo seco em extratos fluídos de 1,17 ± 0,03%.

O extrato seco foi obtido através de liofilização da solução extrativa, com rendimento de 20%. Foi visto por microscopia eletrônica de varredura uma morfologia lisa, cristalina e agregada. O teor de umidade foi acima do limite pré-estabelecido. A pesquisa de fitoquímicos indicou a presença e ausência dos mesmos obtidos com a matéria-prima vegetal. O teor de taninos totais foi de 15,27% expressos em pirogalol (p/p). A análise térmica resultou em uma perda de massa com gradual declínio em torno de 200 °C. O extrato seco foi considerado como facilmente solúvel e extremamente higroscópico. Foi obtido um tempo de escoamento infinito e ângulo de repouso não determinado. O Fator de Hausner (FH) obtido foi de 1,95, Índice de Carr (IC) de 48,79% e Índice de Densificação (ID) de 21 mL.

Um planejamento fatorial multinível contendo 2 fatores (insumo farmacêutico ativo (IFA) - extrato seco - e polivinilpirrolidona (PVP) K-30) e 3 níveis (PVP K-30: 2,0; 3,5 e 5,0%. IFA: 5,0; 10,0 e 15%) foi realizado para obtenção de granulados, resultando em 9 lotes com acréscimo de duas repetições de ponto central, totalizando 11 lotes. Em todas as combinações obteve-se a formação de granulados. Todos os lotes obtiveram rendimento superior a 80% e apresentaram coloração marrom claro opaca, densidade moderada, presença de porosidade em sua

superfície e aspecto levemente irregular, assemelhando-se a pequenos cilindros. Não possuem odor.

A distribuição granulométrica apresentou predominância de tamanho de grânulos de 600µm. As características reológicas não resultaram em diferença estatisticamente significativas entre os lotes, sendo p > 0,05, entretanto demonstraram resultados dentro dos valores de referência. Devido à insuficiente significância estátistica, foi selecionado o lote 1 para o prosseguimento dos testes por se tratar de um dos lotes com as melhores caracteríriscas reológicas, rendimento e por possuir a menor concentração do IFA. A microscopia eletrônica de varredura do Lote 1 revelou morfologia levemente arredondada, com superfície irregular, sugerindo a presença de poros. Na análise térmica, viu-se uma perda de massa com gradual declínio em torno de 298 °C.

Foi possível realizar o desenvolvimento da forma farmacêutica granulados à base da *L. ferrea,* com diferentes proporções de excipientes.

As caracterizações realizadas com os granulados reforçaram a presença de taninos totais, indicados como responsáveis pela atividade anti-hiperglicemiante, bem como compatibilidade térmica do insumo farmacêutico ativo com os excipientes da formulação e características propícias ao desenvolvimento da forma farmacêutica estudada, sendo um potencial subproduto para o combate à síndrome da diabetes *mellitus*.

6.1 Perspectivas Futuras

- Dosear taninos totais da formulação escolhida;
- Realizar testes para a atividade anti-hiperglicemiante;
- Fazer os testes de estabilidade da formulação;
- Executar a análise do perfil de dissolução e biodisponibilidade do lote escolhido.

REFERÊNCIAS

ABRANTES, K. A. S. **Obtenção de forma farmacêutica sólida granulada contendo alto teor de produto seco por aspersão de** *Libidibia ferrea***.** 2015. Relatório de Pesquisa. Universidade Federal de Amazonas.

ALVES, R. M. et al. Serapilheira de Libidibia ferrea no estabelecimento de plântulas de milho: Libidibia ferrea litter on maize seedling establishment. **Revista Ciência, Tecnologia & Ambiente**, v. 13, n. 1, p. 7-7, 2023.

ANDRADE, T. C. **Estudo da granulação por solidificação de materiais fundidos em leito fluidizado utilizando dispersão sólida de indometacina.** 2009. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

ATLAS DE DIABETES DA IDF. Federação Internacional de Diabetes. Disponível em:<https://diabetesatlas.org/atlas/tenthedition/?dlmodal=active&dlsrc=https%3A%2F%2Fdiabetesatlas.org%2Fidfawp%2Fresourcefiles%2F2021%2F07%2FIDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf>. Acesso em: 01 de novembro de 2023.

BORGES, L. P.; AMORIM, V. A. METABÓLITOS SECUNDÁRIOS DE PLANTAS. **Revista Agrotecnologia**, v. 11, n. 1, 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2006. POLÍTICA NACIONAL DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS. Diário Oficial da União, DF, 2006.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2014 RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC N° 26, DE 13 DE MAIO DE 2014 Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, v. 1. 6. ed., Brasília, 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, v. 2. 6. ed., Brasília, 2019.

BRASIL. Senado Federal. 2023. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/tv/programas/cidadania-1/2023/04/fitoterapicos-brasil-tem-baixa-producao-de-medicamentos-de-plantas-medicinais>

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2024. Ciência e Tecnologia. Ministério da Saúde está preparado para avaliar novos tratamentos no SUS para pacientes com neuroblastoma e outras doenças. Disponível em: < https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/janeiro/ministerio-da-saude-esta-preparado-para-incorporar-novos-tratamentos-no-sus-para-pacientes-com-neuroblastoma-e-outras-doencas>.

CAI, Y. Z.; CORKE, H. Production and properties of spray-dried Amaranthus Betacyanin Pigments. **Journal of Food Science**, v. 65, p. 1248-1252, 2000.

COSTA, A. F. **Farmacognosia**. 3. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.3. 992 p. Il. 2001.

COSTA, J. V. X. **Aproveitamento do resíduo da beterraba (beta vulgaris) como corante natural para a indústria de cosméticos e na produção de bioetanol como etapa preliminar de tratamento dos extratos secados em leito de jorro.** 2020. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

COUTO, A. G. et al. Caracterização tecnológica do produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri L*. (Euphorbiaceae). **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 20, n. 3, p. 189-196, 2001.

COUTO, A. G.; ORTEGA, G. G.; PETROVICK, P. R. Granulação. **Caderno de farmácia**. Porto Alegre, RS. Vol. 16, n. 1 (jan./jun. 2000), p. 13-20, 2000.

EGITO, M. S. et al. Obtenção e avaliação das propriedades tecnológicas de granulados à base de Libidibia ferrea para atividade anti-hiperglicemiante. **Cuadernos de Educación y Desarrollo**, v. 15, n. 12, p. 17749-17766, 2023.

EASTMAN, J. E.; MOORE, C. O. (1984). U.S. Patent No. 4,465,702. U.S. Patent and Trademark Office.

FAGIANI, M. A. B. et al. Caracterização química do chá e extrato metanólico de vagens com sementes de Libidibia ferrea (Jucá). **Research, Society and Development**, v. 11, n. 12, p. e192111234147-e192111234147, 2022.

FLORES, K. D. P. R. Dosis De Coagulante Natural Caesalpinia Spinosa Para Mejorar La Calidad De Las Aguas Residuales En El Dren 4000. 2017. Disponível em: <https://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/33240/ramirez_fk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

FRASSON, A. P. Z.; BITTENCOURT, C. F.; HEINZMANN, B. M. Caracterização físico-química e biológica do caule de *Caesalpinia ferrea* Mart. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 13, p. 35-39, 2003.

GALVÃO, M. A. M. **Estabelecimento de métodos por UV/VIS para o controle de qualidade das cascas e frutos de** *Libidia ferrea* (Mart. Ex Tul.) **LP Queiroz.** 2015. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

GONÇALVES, R. et al. Ação cicatrizante da *Libidibia ferrea* M.: uma revisão integrativa. **Revista de Casos e Consultoria**, v. 14, n. 1, p. e30969-e30969, 2023.

GUILHERME, F. A. F. **Desenvolvimento e otimização da fase de granulação usando a Tecnologia de Leito Fluido ” Influência das variáveis no processo.** 2015. Dissertação de Mestrado. Universidade de Lisboa. 2015.

IOSIO, T. et al. **Oral bioavailability of silymarin phytocomplex formulated as selfemulsifying pellets.** Phytomedicine, v. 18, n. 6, p. 505–512, 15 abr. 2011.

JÚNIOR, J. A. O. **Avaliação da casca da vagem de** *Libidibia Ferrea* **(Fabaceae) como adsorvente de cromo aplicado a um efluente de curtume sintético.** 2023. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Sergipe.

LIMA, M. J. S. et al. Caracterização do extrato seco de Libidibia ferrea para terapia antihiperglicemiante. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 12, p. 97488-97506, 2020.

MACÊDO, S. K. S. et al. Caracterização farmacognóstica, térmica e morfológica das cascas e folhas de Triplaris gardneriana Wedd/Pharmacognostic, thermal and morphological characterization of the bark and leaves of Triplaris gardneriana Wedd. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 3, p. 11904-11915, 2020.

MARINHO, J. S. I**nfluência de adjuvantes farmacêuticos na obtenção de cápsulas contendo alto teor de extrato seco por aspersão de Caesalpinia ferrea Martius.** 2011. Relatório de Pesquisa. Universidade Federal do Amazonas.

MARTINS, L. P. S. et al. Atividade antifúngica da espécie vegetal *Libidibia ferrea* frente a candida parapsilosis: Uma abordagem in vitro. **Revista Foco**, v. 16, n. 6, p. e2131-e2131, 2023.

MELO, N. S. **Estudo das formas farmacêuticas sólidas orais: uma etapa importante para a qualidade dos medicamentos.** 2022. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal de São Paulo.

MIKI, S. A. et al. **Desenvolvimento de formulações semissólidas contendo extrato seco padronizado de** *Libidibia ferrea***.** 2021. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Amazonas.
MSD. Manual de Saúde. 2022. Manual Diabetes mellitus. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-end%C3%B3crinos-e-metab%C3%B3licos/diabetes-mellitus-e-dist%C3%BArbios-do-metabolismo-de-carboidratos/diabetes-melito-dm>

MUZY, J. et al. Oferta e demanda de procedimentos atribuíveis ao diabetes mellitus e suas complicações no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, p. 1653-1667, 2022.

NUHA, A. E. et al. Classificação e diagnóstico de diabetes: padrões de atendimento em diabetes – 2023. **Revista Diabetes Care**, v. 46, p. 19-40, 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2024. Diabetes. Disponível em: < https://www.who.int/health-topics/diabetes?gad_source=1&gclid=Cj0KCQiAz8GuBhCxARIsAOpzk8zWw6-6kAjxcnWpFr7WM-ujld8eqG8rlhDJ7AESF85xeuZcMH2uX8gaAkz5EALw_wcB#tab=tab_1>

OLIVEIRA, M. I. S.et al. Estabilidade da polpa de morango atomizada utilizando diferentes agentes carreadores. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 16, p. 310-318, 2013.

OLIVEIRA, C. S. et al. Mecanismo de ação da alcachofra *(Cynara Scolymus L.)* no controle glicêmico: Uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, p. e6610716273-e6610716273, 2021.

OLIVEIRA, G. L. S; LABRE, M. B. Q.; LABRE, L. V. Q. Avaliação da atividade medicinal da libidibia ferrea–uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 2, p. 5242-5251, 2022.

OLIVEIRA, M. S. et al. Diabetes Mellitus tipo 2-uma revisão abrangente sobre a etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 5, p. 24074-24085, 2023.

PAIVA, E. M. O. Estudo da produção do pó de beterraba por secagem para posterior aplicação em cosméticos. 2020. 51f. **Trabalho de Conclusão de Curso.** Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2020.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, p. 491-502, 2007.

PEREIRA, N. V. et al. Estudo etnobotânico das plantas de uso medicinal citadas por especialistas locais da comunidade rural 21 de Abril (Luena) em Mato Grosso, Brasil. **DELOS: DESARROLLO LOCAL SOSTENIBLE**, v. 17, n. 51, p. 118-148, 2024.

PIETROLUONGO, M. et al. Potencial de extratos aquosos dos frutos de Clusia fluminensis em neutralizar efeitos locais causados por veneno de Bothrops jararaca. **Revista Virtula de Quimica**, v. 13, n. 5, 2021.

ROWE, R. C.; SHESKEY P. J.; QUINN, M. 2020. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. Pharmaceutical Press. Disponível em: <http://repo.upertis.ac.id/1827/1/Handbook%20of%20Pharmaceutical%20Excipients.pdf> Acesso em: 11 de novembro de 2023.

SANTOS, H. B. **Influência da sazonalidade nos perfis quali e quantitativo de polifenois das cascas e folhas de** *Libidibia ferrea* (Mart. exTul.) LP Queiroz **(Jucá).** 2016. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

SBD, Sociedade Brasileira de Diabetes. Disponível em: <https://diabetes.org.br/>. Acesso em: 02 de novembro de 2023.

SILVA, R. S.; SILVA, A. C.; LINHARES, J. F. P. Determinação dos teores de umidade e cinzas totais em erva-cidreira (*Lippia alba*) coletada na zona rural de São Luís–MA. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 9, p. 73800-73808, 2020.

SOUSA, A. L. M. D. **Desenvolvimento e otimização de sistemas multiparticulados (Pellets) contendo fármaco Aciclovir**. 2021. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

SOUZA, G. S. et al. Identificação de metabólitos secundários em extrato hidroetanólico foliar de Libidibia ferrea (Mart. ex Tul.) LP Queiroz. D**iversitas Journal**, v. 7, n. 2, 2022.

SOUZA, M. A. A. et al. Adesão de pessoas idosas ao tratamento de hipertensão e diabetes. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 23, n. 4, p. e11896-e11896, 2023.

TENÓRIO, C. J.L. et al. OTIMIZAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO POR ESPECTROFOTOMETRIA PARA DOSEAMENTO DE TANINOS TOTAIS NAS CASCAS DE Hymenaea courbaril L. 2015. 5 encontro brasileiro de inovação terapêutica.

VASCONCELOS, C. F. B. **Atividade anti-hiperglicemiante oral e segurança de uso do extrato aquoso da casca de** *Caesalpinia ferrea* Martius Ex Tul (Leguminosae) **em ratos Wistar.** 2011. 165 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2011.

VIANNA, C. M. M. et al. Articulação entre os interesses produtivos e sociais da saúde no Sistema Nacional de Inovação de Saúde: a experiência do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO). **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, p. e00189414, 2016.

VILELA, W. T. **Desenvolvimento tecnológico de formas farmacêuticas à base de Varronia multispicata (Cham.) Borhidi para tratamento da dor e de distúrbios inflamatórios.** 2020. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

ANEXO A - Artigo aceito na revista "Cuadernos de Educación y Desarrollo"

CUADERNOS DE EDUCACIÓN Y DESARROLLO
Europub European Publications
ISSN: 1989-4155

DOI: 10.55905/cuadv15n12-142

Recebimento dos originais: 24/11/2023
Aceitação para publicação: 29/12/2023

Obtenção e avaliação das propriedades tecnológicas de granulados à base de *Libidibia ferrea* para atividade anti-hiperglicemiante

Obtaining and evaluating the technological properties of granules based on *Libidibia ferrea* for anti-hyperglycemic activity

Micaleyde Soares do Egito
Mestre em Ciências Farmacêuticas
Instituição: Universidade Federal de Pernambuco
Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife - PE, CEP: 50670-901
E-mail: micaleyde@gmail.com

Maria Joanellys dos Santos Lima
Mestre em Ciências Farmacêuticas
Instituição: Universidade Federal de Pernambuco
Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife - PE, CEP: 50670-901
E-mail: joanellys.lima@hotmail.com

Maria José Cristiane da Silva
Mestre em Ciências Farmacêuticas
Instituição: Universidade Federal de Pernambuco
Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife - PE, CEP: 50670-901
E-mail: jose.cristiane@ufpe.br

Rhana Cavalcanti do Nascimento
Graduanda em Farmácia
Instituição: Universidade Maurício de Nassau
Endereço: Av. Sen. Salgado Filho, s/n, Centro, Paulista - PE, CEP: 53401-440
E-mail: cavalcantirhana@gmail.com

Pedro José Rolim Neto
Doutor em Ciências Farmacêuticas
Instituição: Universidade Federal de Pernambuco
Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife - PE, CEP: 50670-901
E-mail: pedro.rolimnt@ufpe.br

CUADERNOS DE EDUCACIÓN Y DESARROLLO
Europub European Publications
ISSN: 1989-4155

Maria Bernadete de Sousa Maia
Doutora em Ciências Farmacêuticas
Instituição: Universidade Federal de Pernambuco
Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife - PE, CEP: 50670-901
E-mail: maria.maia@ufpe.br

Rosali Maria Ferreira da Silva
Doutora em Ciências Farmacêuticas
Instituição: Universidade Federal de Pernambuco
Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife - PE, CEP: 50670-901
E-mail: rosali.silva@ufpe.br

RESUMO
A diabetes mellitus (DM) se trata de um conjunto de distúrbios metabólicos resultantes de alterações na ação e/ou secreção da insulina, sendo considerado um problema de saúde pública em todo o mundo em virtude ao crescente número de acometidos ao decorrer dos anos. Devido aos efeitos colaterais relatados por medicamentos sintéticos convencionais e a grande corrida por alternativas terapêuticas, como os fitomedicamentos, e diferentes formas farmacêuticas, como os granulados, a *Libidibia ferrea* se apresenta como uma importante aliada devido à sua já conhecida atividade anti-hiperglicemiante. Com isso, este trabalho trouxe como o objetivo a obtenção e avaliação de propriedades tecnológicas dos granulados à base de *L. ferrea*, bem como a realização da sua caracterização e controle físico-químico, a fim de sugerir uma formulação segura e eficaz como futura opção farmacológica para pacientes acometidos pela DM.

Palavras-chave: diabetes mellitus, *Libidibia ferrea,* taninos, granulados.

ABSTRACT
Diabetes mellitus (DM) is a set of metabolic disorders resulting from changes in the action and/or secretion of insulin, and is considered a public health problem worldwide due to the growing number of people affected over the years. Due to the side effects reported by conventional synthetic medicines and the great race for therapeutic alternatives, such as phytomedicines, and different pharmaceutical forms, such as granules, Libidibia ferrea presents itself as an important ally due to its already known anti-hyperglycemic activity. Therefore, the aim of this work was to obtain and evaluate the technological properties of L. ferrea-based granules, as well as to carry out their characterization and physical-chemical control, in order to suggest a safe and effective formulation as a future option. pharmacological approach for patients affected by DM.

Keywords: diabetes mellitus, *Libidibia ferrea*, tannins, granules.