



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

MARIA JOANELLYS DOS SANTOS LIMA

**DESENVOLVIMENTO DE FORMAS FARMACÊUTICAS À BASE DO EXTRATO
SECO DA CASCA DO CAULE DE *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) COMO
ALTERNATIVA NO TRATAMENTO DO DIABETES *mellitus***

Recife
2019

MARIA JOANELLYS DOS SANTOS LIMA

**DESENVOLVIMENTO DE FORMAS FARMACÊUTICAS À BASE DO EXTRATO
SECO DA CASCA DO CAULE DE *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) COMO
ALTERNATIVA NO TRATAMENTO DO DIABETES *mellitus***

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: Prof^a. Dr^a. Rosali Maria Ferreira da Silva

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Ivone Antônia de Souza

Recife

2019

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4 1010

L732d Lima, Maria Joanellys dos Santos.

Desenvolvimento de formas farmacêuticas à base do extrato seco da casca do caule de *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) como alternativa no tratamento do diabetes mellitus / Maria Joanellys dos Santos Lima. – 2019.
111 f: il.; 30 cm.

Orientadora: Rosali Maria Ferreira da Silva.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2019.

Inclui referências e anexos.

1. Formulação Farmacêutica. 2. Plantas medicinais. 3. Fitoterapia. I. Silva, Rosali Maria Ferreira da (Orientadora). II. Título.

615.32

CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2019-175)

MARIA JOANELLYS DOS SANTOS LIMA

**DESENVOLVIMENTO DE FORMAS FARMACÊUTICAS À BASE DO EXTRATO
SECO DA CASCA DO CAULE DE *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) COMO
ALTERNATIVA NO TRATAMENTO DO DIABETES *mellitus***

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: 28/02/2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Rosali Maria Ferreira da Silva (Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a Dr.^a Deysiane Oliveira Brandão (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Paraíba

Dedico este trabalho aos meus pais, Cecília Lima e Flavio Lima, por serem meu porto seguro e me apoiarem em todos os momentos. Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Inicialmente agradeço a **Deus**, por ter iluminado cada um dos meus passos e ser o meu suporte principal todos os dias de minha vida.

Aos meus pais, **Cecília Lima** e **Flávio Lima**, por todo amor, incentivo e dedicação em me ajudar a qualquer momento! Minha mãe por todas as conversas inspiradoras e apoios em minhas tomadas de decisões, e meu pai por todo o suporte necessário para eu seguir meus sonhos e continuar cuidando muito de mim.

A minha irmã, **Jullietth Lima**, por todo companheirismo e sempre me socorrer quando eu mais precisava, e minha tia, **Lidiane Santos**, pela parceria em momentos de descontrações e pelos cuidados constantes. Amo muito vocês, família!

Ao meu amor, **Manuel Bione**, por ser também o meu melhor amigo, pela incrível paciência em me ouvir principalmente nos momentos de maior desmotivação e desânimo, me ajudar a superá-los, e por ser meu parceiro, estando ao meu lado para absolutamente tudo que eu precisasse. Eu te amo muito, noivo!

À minha orientadora, a melhor que eu poderia ter, Prof.^a Dra. **Rosali Maria Ferreira da Silva**, por acreditar em mim até nos períodos mais difíceis, por saber cobrar como ninguém e sempre estar presente para me orientar em qualquer situação durante esses dois anos de pesquisa. Minha imensa gratidão!

À minha co-orientadora, Prof.^a Dra. **Ivone Antônia de Souza**, por me atender a qualquer momento que eu precisava, pela dedicação em me ensinar e me auxiliar constantemente. Muito obrigada!

Ao Prof. Dr. **Pedro José Rolim Neto**, por ter aberto as portas do LTM e me acolhido, e da sua sala onde esclareceu minhas dúvidas diversas vezes. Obrigada pela participação na execução desse projeto!

À **Karolynne Melo**, minha dupla e amiga incrível, por ser meu braço direito (e esquerdo também) durante o desenvolvimento da pesquisa, resolvendo os obstáculos ao meu lado, comemorando os sucessos e muitas vezes cuidando de mim para eu não enlouquecer. Obrigada por tudo, continuaremos juntas!

A todo grupo de pesquisa do LTM, em especial **Mirella** e **Taís**, por “caírem de paraquedas” na reta final e não negarem esforços para me ajudar a concluir. Muito obrigada! A **Thâmara**, por proporcionar momentos de suporte da forma mais extrovertida possível, levantando o meu ânimo incontáveis vezes. A **Fabi** e **Rodrigo**, por encararem comigo a grande “aventura” que foi ir para Pesqueira – PE onde tudo começou. A **Emerson**, **Camila**, **Paulo**, por terem tirado minhas dúvidas e me ajudado sempre que eu pedia socorro. E todos que estiveram comigo, nos momentos vividos, com risadas e tristezas compartilhadas na mesa de estudos. Cada um de vocês foram importantes, durante essa minha jornada.

E a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho!

Oprah Winfrey: Crie a mais elevada e mais grandiosa visão possível para a sua vida porque você se transforma no que acredita (BYRNE, 2011).

RESUMO

Diabetes *mellitus* não é uma única patologia, mas um grupo de distúrbios metabólicos que apresentam a hiperglicemia como fator preponderante. É uma doença extremamente preocupante para a população mundial, além dos crescentes gastos anuais relacionados ao seu tratamento. A espécie vegetal *Libidibia ferrea*, conhecida como “pau-ferro” ou “jucá”, é amplamente utilizada na etnofarmacologia e, dentre suas diversas atividades, possui a propriedade anti-hiperglicemiante. Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo desenvolver formas farmacêuticas à base do extrato seco da casca do caule de *Libidibia ferrea* para o tratamento de diabetes *mellitus*. Para isso, foram realizadas as caracterizações físico-químicas da matéria-prima vegetal, solução extrativa e extrato seco obtido por liofilização, posteriormente foram formulados granulado efervescente, solução oral, cápsulas e comprimidos a partir do extrato seco, e submetidas aos testes de controle de qualidade adequado a cada forma farmacêutica. Observou-se que a matéria-prima vegetal, solução extrativa e extrato seco apresentaram valores de caracterizações, conforme a Farmacopeia Brasileira 5ª edição e literaturas científicas, no que diz respeito a determinação granulométrica, de umidade, cinzas totais para a matéria-prima vegetal; determinação de densidade relativa, pH e resíduo seco para o extrato aquoso e determinação de umidade residual, prospecção fitoquímica, teor de taninos, análise superficial e tamanho de poros, características reológicas, caracterização térmica, toxicidade aguda e consumo de glicose *in vitro* para o extrato seco. E as formulações atenderam a maioria dos valores de controle de qualidade previamente estabelecidos, entretanto como perspectivas, se fazem necessárias otimizações. As formas farmacêuticas desenvolvidas de forma preliminar neste trabalho possuem potencial para se tornarem futuras alternativas de baixo custo no tratamento de diabetes *mellitus*.

Palavras-chave: Formulação Farmacêutica. Plantas medicinais. Fitoterapia.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is not a single pathology, but a group of metabolic disorders that present hyperglycemia as a preponderant factor. It is a disease of great concern to the world population, in addition to the increasing annual expenses related to its treatment. The plant species *Libidibia ferrea*, known as "pau-ferro" or "jucá", is widely used in ethnopharmacology and among its several activities it has the property anti-hyperglycemic. Thus, the present work aimed to develop pharmaceutical forms based on the dry extract of the stem bark of *Libidibia ferrea* for the treatment of diabetes *mellitus*. For this purpose, the physical-chemical characterization of the vegetal raw material, extractive solution and dry extract obtained by freeze drying were carried out. Afterwards, effervescent granules, oral solution, capsules and tablets were formulated from the dry extract and submitted to quality control tests appropriate to each pharmaceutical form. It was observed that the vegetal raw material, extractive solution and dry extract presented values of characterizations according to the Brazilian Pharmacopoeia 5th edition and scientific literatures, with respect to the determination of granulometric, humidity, total ashes for the vegetal raw material; determination of relative density, pH and dry matter for the aqueous extract and determination of residual moisture, phytochemical prospection, tannin content, surface analysis and pore size, rheological characteristics, thermal characterization, acute toxicity and in vitro glucose consumption for the extract dry. And the formulations have met most of the previously established quality control values, however as perspectives, if optimizations are needed. Pharmaceutical forms developed in this work have the potential to become future low cost alternatives in the treatment of diabetes *mellitus*.

Keywords: Pharmaceutical Formulation. Medicinal plants. Phytotherapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Espécie de <i>Libidibia ferrea</i> coletada no município de Pesqueira-PE.	36
Figura 2 - Cascas de <i>Libidibia ferrea</i>	55
Figura 3 - Material pulverizado das cascas de <i>Libidibia ferrea</i>	56
Figura 4 - Distribuição granulométrica do pó de <i>Libidibia ferrea</i>	57
Figura 5 - Extrato aquoso das cascas de <i>Libidibia ferrea</i>	60
Figura 6 - Extrato seco das cascas de <i>Libidibia ferrea</i> obtido por liofilização.	62
Figura 7 - Teste de espumas positivo realizado nas amostras de <i>Libidibia ferrea</i>	63
Figura 8 - Análise do ângulo de repouso e tempo de escoamento do extrato seco de <i>Libidibia ferrea</i>	66
Figura 9 - Curva de termogravimetria (TG) da droga vegetal e extrato seco de <i>Libidibia ferrea</i>	67
Figura 10 - Gráfico do consumo de glicose pelo extrato seco de <i>Libidibia ferrea</i> nas concentrações de 25 e 50 µg/mL.	70
Figura 11 - Gráficos das análises termogravimétricas (TG) do extrato seco de <i>Libidibia ferrea</i> , excipientes e misturas binárias para formulação da solução oral.	72
Figura 12 - Solução oral à base do extrato seco de <i>Libidibia ferrea</i>	73
Figura 13 - Gráficos das análises termogravimétricas (TG) do extrato seco de <i>Libidibia ferrea</i> , excipientes e misturas binárias para formulação do granulado efervescente.	76
Figura 14 - Granulado efervescente à base de <i>Libidibia ferrea</i>	77
Figura 15 - Granulado efervescente de <i>Libidibia ferrea</i> solubilizado em água.	79
Figura 16 - Gráficos das análises termogravimétricas (TG) do extrato seco de <i>Libidibia ferrea</i> , excipientes e misturas binárias para formulação das cápsulas.	82
Figura 17 - Cápsulas à base de <i>Libidibia ferrea</i>	83
Figura 18 - Gráficos das análises termogravimétricas (TG) do extrato seco de <i>Libidibia ferrea</i> , excipientes e misturas binárias para formulação dos comprimidos.	86
Figura 19 - Comprimidos à base do extrato seco de <i>Libidibia ferrea</i>	87

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Lotes de bancada (LB) da solução oral à base do extrato seco de <i>Libidibia ferrea</i>	46
Tabela 2 - Lotes de bancada (LB) do granulado efervescente à base do extrato seco de <i>Libidibia ferrea</i>	47
Tabela 3 - Lotes de bancada (LB) das cápsulas à base do extrato seco de <i>Libidibia ferrea</i>	48
Tabela 4 - Lotes de bancada (LB) dos comprimidos à base do extrato seco de <i>Libidibia ferrea</i>	49
Tabela 5 - Controles de qualidade físico-químicos das formas farmacêuticas à base do extrato seco de <i>Libidibia ferrea</i>	50
Tabela 6 - Características macroscópicas da matéria-prima vegetal <i>Libidibia ferrea</i>	55
Tabela 7 - Porcentagens de retenção do pó de <i>Libidibia ferrea</i>	56
Tabela 8 - Análise fitoquímica da droga vegetal e extrato seco de <i>Libidibia ferrea</i> . ..	63
Tabela 9 - Análise da área superficial e tamanho de poros do extrato seco de <i>Libidibia ferrea</i>	64
Tabela 10 - Análise do comportamento reológico do extrato seco de <i>Libidibia ferrea</i>	65
Tabela 11 - Principais reações comportamentais relacionadas a dose administrada na avaliação da toxicidade aguda do extrato seco de <i>Libidibia ferrea</i> . 68	
Tabela 12 - Ganho de peso e hábitos fisiológicos (consumo de água/ração) nos animais tratados com o extrato seco de <i>Libidibia ferrea</i> , em ensaio de toxicidade aguda.	69
Tabela 13 - Percentual de perda de massa do extrato seco à base de <i>Libidibia ferrea</i> e misturas binárias com excipientes da solução oral.	72
Tabela 14 - Lote de bancada VI da solução oral à base de <i>Libidibia ferrea</i>	74
Tabela 15 - Controle de qualidade físico-químico da solução oral à base do extrato seco de <i>Libidibia ferrea</i>	74
Tabela 16 - Percentual de perda de massa do extrato seco à base de <i>Libidibia ferrea</i> e misturas binárias com excipientes do granulado efervescente.	77
Tabela 17 - Formulação final do granulado efervescente á base de <i>Libidibia ferrea</i> , lote de bancada VIII.	78

Tabela 18 - Controle de qualidade físico-químico do granulado efervescente de <i>Libidibia ferrea</i>	79
Tabela 19 - Análise do comportamento reológico do granulado efervescente à base do extrato seco de <i>Libidibia ferrea</i>	80
Tabela 20 - Análise da área superficial e tamanho de poros do granulado efervescente à base do extrato seco de <i>Libidibia ferrea</i>	81
Tabela 21 - Percentual de perda de massa do extrato seco à base de <i>Libidibia ferrea</i> e misturas binárias com excipientes das cápsulas.	82
Tabela 22 - Formulação final das cápsulas á base de <i>Libidibia ferrea</i> , lote de bancada IV.....	84
Tabela 23 - Controle de qualidade de cápsulas à base do extrato seco de <i>Libidibia ferrea</i>	84
Tabela 24 - Percentual de perda de massa do extrato seco à base de <i>Libidibia ferrea</i> e misturas binárias com excipientes dos comprimidos.	86
Tabela 25 - Formulação final dos comprimidos á base de <i>Libidibia ferrea</i> , lote de bancada II.	88
Tabela 26 - Controle de qualidade de comprimidos de <i>Libidibia ferrea</i>	88

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BET	<i>Brunauer, Emmett and Teller</i>
BSA	Albumina de Soro Bovino
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CG	Cromatografia Gasosa
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CO ₂	Gás Carbônico
da	Densidade Aparente
dc	Densidade Compactada
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DMEM	<i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>
DMG	Diabetes <i>mellitus</i> Gestacional
DTA	Análise Térmica Diferencial
DTG	Termogravimetria Derivada
EAG	Equivalente de Ácido Gálico
FH	Fator de Hausner
GIP	Peptídeo Inibidor Gástrico
GLP-1	Peptídeo Semelhante a Glucagon 1
IBMX	1-metil-3-isobutil-xantina
IC	Índice de Compressibilidade
ID	Índice de Densificação
IPA	Instituto Agronômico de Pernambuco
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
IV	Espectroscopia no Infravermelho
LB	Lote de Bancada
MB	Mistura Binária
MPV	Matéria-Prima Vegetal
OECD	<i>Organisation for Economic Cooperation And Development</i>
PBS	Tampão Fostato Salino
pH	Potencial Hidrogeniônico
PVP	Polivinilpirrolidona
RENISUS	Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde

SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SFB	Soro Fetal Bovino
SUS	Sistema Único de Saúde
TG	Termogravimetria
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
USA	<i>United States Of America</i>
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>
UV-VIS	Ultravioleta - Visível
v.o.	Via Oral

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
mg	Miligrama
dL	Decilitro
β	Beta
m	Metro
cm	Centímetro
kg	Quilograma
$\pm$	Mais ou menos
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius
g	Grama
mM	Milimolar
μM	Micromolar
®	Marca registrada
Hg	Mercúrio
μL	Microlitro
nm	Nanômetro
α	Ângulo
tg	Tangente
mm	Milímetro
μm	Micrômetro
Å	Ângstron
Δ	Delta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	OBJETIVOS.....	21
1.1.1	Objetivo geral	21
1.1.2	Objetivos específicos.....	21
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	22
2.1	A SÍNDROME DIABETES <i>mellitus</i>	22
2.2	MEDICAMENTOS UTILIZADOS NA TERAPIA DE DIABETES <i>mellitus</i>	23
2.3	<i>Libidibia ferrea</i> (MART. EX TUL.) L.P. QUEIROZ, BASÔNIMO <i>Caesalpinia ferrea</i> MART. EX TUL	26
2.4	CARACTERIZAÇÃO DE MATERIAIS VEGETAIS	28
2.5	OBTENÇÃO DE EXTRATOS VEGETAIS SECOS	30
2.6	FORMAS FARMACÊUTICAS	32
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	36
3.1	OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA MATÉRIA-PRIMA VEGETAL.....	36
3.1.1	Matéria-Prima Vegetal	36
3.1.2	Determinação Granulométrica.....	37
3.1.3	Determinação da Umidade (Perda por Dessecação)	37
3.1.4	Determinação de Cinzas Totais.....	38
3.1.5	Prospecção Fitoquímica (Triagem Fitoquímica)	38
3.1.6	Análise Térmica da Matéria-prima Vegetal	38
3.2	OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA SOLUÇÃO EXTRATIVA	39
3.2.1	Solução Extrativa	39
3.2.2	Determinação de pH.....	39
3.2.3	Determinação da Densidade Relativa	39
3.2.4	Determinação do Resíduo Seco em Extratos Fluidos	39
3.3	OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO EXTRATO SECO	40
3.3.1	Extrato Seco	40
3.3.2	Determinação da Umidade Residual (Perda por Dessecação).....	40
3.3.3	Prospecção Fitoquímica (Triagem Fitoquímica)	40
3.3.4	Caracterização Térmica da Extrato seco	41
3.3.5	Doseamento de Taninos	41
3.3.6	Características Reológicas	42
3.3.6.1	Ângulo de Repouso e Tempo de Escoamento.....	42

3.3.6.2	Determinação da Densidade Aparente e de Compactação	42
3.3.7	Análise da Área Superficial e Porosidade das Partículas	42
3.3.8	Toxicidade Aguda (DL₅₀)	43
3.3.9	Consumo de Glicose <i>in vitro</i> do Extrato Seco.....	44
3.3.9.1	Cultura e Diferenciação das Células 3T3-L1 (Pré-adipócitos).....	44
3.3.9.2	Modelo de Resistência Insulínica <i>in vitro</i> e Grupos Experimentais	44
3.3.9.3	Análise Estatística	45
3.4	ESTUDO DE COMPATIBILIDADE ENTRE EXTRATO SECO DE <i>Libidibia ferrea</i> E EXCIPIENTES	45
3.5	OBTENÇÃO DAS FORMAS FARMACÊUTICAS À BASE DO EXTRATO SECO DE <i>Libidibia ferrea</i>	45
3.5.1	Solução Oral à Base de <i>Libidibia ferrea</i>.....	46
3.5.2	Granulado Efervescente à Base de <i>Libidibia ferrea</i>.....	47
3.5.3	Cápsulas à Base de <i>Libidibia ferrea</i>.....	48
3.5.4	Comprimidos à Base de <i>Libidibia ferrea</i>.....	48
3.6	CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO DAS FORMAS FARMACÊUTICAS DE <i>Libidibia ferrea</i>	49
3.6.1	Controle de Qualidade Físico-Químico da Solução Oral à Base de <i>Libidibia ferrea</i>.....	50
3.6.1.1	Características Organolépticas.....	50
3.6.1.2	Determinação de Densidade	50
3.6.1.3	Determinação de pH.....	50
3.6.1.4	Determinação do Teor de Taninos	51
3.6.2	Controle de Qualidade Físico-Químico do Granulado Efervescente à Base de <i>Libidibia ferrea</i>	51
3.6.2.1	Características Organolépticas.....	51
3.6.2.2	Características Reológicas	51
3.6.2.3	Determinação de Densidade	51
3.6.2.4	Determinação de pH.....	51
3.6.2.5	Determinação de Umidade	52
3.6.2.6	Desagregação e Ponto de Efervescência.....	52
3.6.2.7	Análise de Porosidade.....	52
3.6.2.8	Determinação do Teor de Taninos	52
3.6.3	Controle de Qualidade Físico-Químico das Cápsulas à Base de <i>Libidibia ferrea</i>.....	52

3.6.3.1	Determinação de Peso Médio do Conteúdo	52
3.6.3.2	Teste de Desintegração	53
3.6.3.3	Teste de Dissolução	53
3.6.3.4	Determinação do Teor de Taninos	53
3.6.4	Controle de Qualidade Físico-Químico dos Comprimidos à Base de <i>Libidibia ferrea</i>	53
3.6.4.1	Determinação de Peso Médio	53
3.6.4.2	Teste de Dureza	54
3.6.4.3	Teste de Desintegração	54
3.6.4.4	Teste de Dissolução	54
3.6.4.5	Determinação do Teor de Taninos	54
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	55
4.1	OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DA MATÉRIA- PRIMA VEGETAL.....	55
4.1.1	Matéria-Prima Vegetal	55
4.1.2	Caracterização da Matéria-Prima Vegetal	56
4.1.2.1	Determinação da Granulometria dos Pós	56
4.1.2.2	Determinação de Umidade	58
4.1.2.3	Determinação de Cinzas Totais.....	58
4.2	OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DA SOLUÇÃO AQUOSA DE <i>Libidibia ferrea</i>	60
4.2.1	Obtenção da Solução Extrativa	60
4.2.2	Determinação da Densidade Relativa	60
4.2.3	Determinação do pH.....	61
4.2.4	Determinação da Porcentagem de Resíduo Seco.....	61
4.3	OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO EXTRATO SECO DE <i>Libidibia ferrea</i>	61
4.3.1	Obtenção do Extrato Seco.....	61
4.3.2	Determinação da Umidade Residual	62
4.3.3	Propescção Fitoquímica	62
4.3.4	Determinação do Teor de Taninos	64
4.3.5	Análise da Área Superficial e Tamanho de Poros das Partículas	64
4.3.6	Comportamento Reológico.....	65
4.3.7	Caracterização Térmica da Droga Vegetal e Extrato Seco Liofilizado.	66
4.3.8	Toxicidade aguda (DL₅₀)	68

4.3.9	Consumo de Glicose <i>in vitro</i> do Extrato Seco de <i>Libidibia ferrea</i>	70
4.4	OBTENÇÃO DAS FORMAS FARMACÊUTICAS À BASE DO EXTRATO SECO DE <i>Libidibia ferrea</i>	71
4.4.1	Desenvolvimento Tecnológico de Solução Oral à Base do Extrato Seco de <i>Libidibia ferrea</i>	71
4.4.1.1	Estudo de compatibilidade do extrato seco de <i>Libidibia ferrea</i> e excipientes	71
4.4.1.2	Obtenção de Solução Oral à Base do Extrato Seco de <i>Libidibia ferrea</i>	73
4.4.1.3	Controle de Qualidade Físico-Químico da Solução Oral de <i>Libidibia ferrea</i>	74
4.4.2	Desenvolvimento Tecnológico de Granulado Efervescente à Base do Extrato Seco de <i>Libidibia ferrea</i>.....	75
4.4.2.1	Estudo de Compatibilidade do Extrato Seco de <i>Libidibia ferrea</i> e Excipientes	75
4.4.2.2	Obtenção do Granulado Efervescente à Base do Extrato Seco de <i>Libidibia ferrea</i>	77
4.4.2.3	Controle de Qualidade Físico-Químico do Granulado Efervescente de <i>Libidibia ferrea</i>	78
4.4.2.3.1	Caracterização Físico-Química	78
4.4.2.3.2	Comportamento Reológico.....	80
4.4.2.3.3	Análise da Área Superficial e Tamanho de Poros das Partículas	81
4.4.3	Desenvolvimento Tecnológico das Cápsulas à Base do Extrato Seco de <i>Libidibia ferrea</i>	81
4.4.3.1	Estudo de Compatibilidade do Extrato Seco de <i>Libidibia ferrea</i> e Excipientes	81
4.4.3.2	Obtenção de Cápsulas à Base do Extrato Seco de <i>Libidibia ferrea</i>	83
4.4.3.3	Controle de Qualidade Físico-Químico das Cápsulas de <i>Libidibia ferrea</i> ...	84
4.4.4	Desenvolvimento Tecnológico dos Comprimidos à Base do Extrato Seco de <i>Libidibia ferrea</i>	85
4.4.4.1	Estudo de Compatibilidade do Extrato Seco de <i>Libidibia ferrea</i> e Excipientes	85
4.4.4.2	Obtenção de Comprimidos à Base do Extrato Seco de <i>Libidibia ferrea</i>	87
4.4.4.3	Controle de Qualidade Físico-Químico dos Comprimidos de <i>Libidibia ferrea</i>	88
5	CONCLUSÃO	90

5.1	PERSPECTIVAS	90
	REFERÊNCIAS.....	92
	ANEXO A - Depósito do Pedido de Patente de Invenção intitulado	
	"Granulado efervescente à base de <i>Libidibia ferrea</i> para tratamento	
	antidiabético".....	110

1 INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) é caracterizada por distúrbios na secreção de insulina, hormônio responsável pelo metabolismo dos carboidratos no sangue, alterando a homeostase do organismo, podendo levar à resistência ou ausência de insulina (FERREIRA, 2011; BLAIR, 2016; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al., 2017). Estima-se que a população mundial com diabetes seja da ordem de 415 milhões, ocupando 12% das despesas de saúde global (SBD, 2017-2018). A terapêutica é focada no controle e manutenção da glicemia em níveis fisiológicos, entretanto, diversos medicamentos utilizados proporcionam ao longo do tempo efeitos colaterais, que levam ao surgimento e/ou agravamento de outras enfermidades (ZEITLER, 2014).

Neste sentido, há um grande interesse na busca de novas alternativas de tratamento; com isso, o desenvolvimento de fitomedicamentos seguros e eficazes se torna uma forma cada vez mais atraente, uma vez que possui um menor custo de produção. O Brasil possui a vantagem de liderar a lista dos países mais ricos em biodiversidade do mundo, implicando em diversas fontes de compostos para o desenvolvimento de formulações terapêuticas. (CASTILHO; MURATA; PARDI, 2007; CONSERVATION INTERNATIONAL, 2010). Contudo, estima-se que menos de 15% das espécies tenham sido estudadas para fins de utilização na medicina (ZAGO e MOURA, 2018).

Dentre as plantas medicinais mais utilizadas pela indústria farmacêutica para obtenção de novos princípios ativos com ação terapêutica encontra-se *Libidibia ferrea* conhecida popularmente como “pau-ferro” ou “jucá”. Encontra-se entre as 71 espécies divulgadas na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS), que é uma lista de espécies vegetais que apresentam potencial para gerar fitoterápicos.

É uma espécie largamente utilizada na etnofarmacologia. Diversas propriedades farmacológicas de *L. ferrea* foram cientificamente comprovadas, dentre elas SOUZA et al. (2009) e Vasconcelos (2011) afirmaram que o extrato aquoso da casca do caule de *L. ferrea* apresentou atividade anti-hiperglicemiante significativa em ratos.

Uma vez que se faz necessário o incentivo ao desenvolvimento e produção industrial de fitomedicamentos, respeitando a padronização necessária para o

desenvolvimento e registro de um fitoterápico junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para promover à população alternativas terapêuticas para doenças crônicas e de alto custo, como diabetes mellitus, este trabalho se propõe a desenvolver formas farmacêuticas (solução oral, granulado efervescente, cápsula e comprimido) à base de *L. ferrea*, como novas alternativas terapêuticas para o tratamento de diabetes mellitus.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Desenvolver formas farmacêuticas à base do extrato seco da casca do caule de *Libidibia ferrea* como tratamento de diabetes mellitus.

1.1.2 Objetivos específicos

- Obter, processar e caracterizar físico-quimicamente o material vegetal à base de *Libidibia ferrea*;
- Obter e caracterizar físico-quimicamente a solução extrativa à base de *L. ferrea*;
- Obter e caracterizar físico-quimicamente o extrato seco à base de *L. ferrea*;
- Realizar toxicidade aguda do extrato seco à base de *L. ferrea*;
- Realizar teste de consumo de glicose do extrato seco à base de *L. ferrea*;
- Realizar estudo de compatibilidade do extrato seco de *L. ferrea* e excipientes;
- Obter formulações que proporcionem a incorporação do extrato seco de *L. ferrea*;
- Realizar controle de qualidade físico-químico das formas farmacêuticas preliminares obtidas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 A SÍNDROME DIABETES *mellitus*

Segundo os fisiologistas Guyton e Hall (2006), diabetes *mellitus* é uma síndrome do metabolismo defeituoso de carboidratos, proteínas e lipídios, causados tanto pela ausência de secreção de insulina, como pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à mesma, não empregando adequadamente a insulina que produz. A insulina é um hormônio produzido pelas células β das ilhotas de *Langerhans* no pâncreas e é responsável por esse metabolismo, a qual possibilita todo mecanismo hormonal da glicose a ser realizado no organismo (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al., 2018).

Quando ocorrem distúrbios na secreção desse hormônio, há uma alteração na homeostase do organismo, elevando o nível de glicose no sangue, levando assim a doenças hiperglicemiantes, caracterizadas pela resistência ou ausência à insulina, também conhecidas como diabetes *mellitus* (DM) tipo 1 e tipo 2, respectivamente, e DM gestacional (FERREIRA, 2011; BLAIR, 2016; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al., 2017). Os critérios mais aceitos para o diagnóstico do DM com relação à determinação da glicemia são três: 1) sintomas de hiperglicemia (como polidipsia e poliúria) associados com glicemia casual (exame realizado em qualquer momento) > 200 mg/dL; 2) glicemia após jejum de 8 horas ≥ 126 mg/dL; e 3) glicemia 2 horas após sobrecarga de 75 gramas de glicose > 200 mg/dL. Mais recentemente, foi incluído como critério o valor da hemoglobina glicada (HbA1c) $> 6,5$ % e valores acima de 92 mg/dL para DM gestacional (SBD, 2017-2018).

Diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) atinge principalmente crianças, adolescentes e adultos jovens, afetando igualmente homens e mulheres, caracteriza-se como uma doença autoimune, poligênica, decorrente de destruição das células β pancreáticas, ocasionando deficiência completa na produção de insulina (CHIANG et al., 2014; MAYER-DAVIS et al., 2017). Há uma subdivisão desse tipo de diabetes em DM 1A, forma mais frequente onde há uma deficiência de insulina por destruição autoimune das células β comprovada por exames laboratoriais, através da presença de autoanticorpos e DM tipo 1B deficiência de insulina de natureza idiopática, onde autoanticorpos não são detectáveis na circulação (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017). Já diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), acomete indivíduos a partir

da quarta década de vida, também se apresenta como uma doença poligênica, com forte relação hereditária e significativa participação de fatores genéticos, tratando-se de uma perda progressiva de secreção insulínica combinada com resistência à insulina (RAO, 2015; CHAUDHURY et al, 2017). Diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é caracterizada pela hiperglicemia de graus variados diagnosticados apenas durante a gestação. Ocorre quando a condição diabetogênica existente na gestação evolui para disfunção das células β , gerando uma intolerância a carboidratos de gravidade variável, podendo ser transitório ou persistir após o parto, onde há risco de desenvolvimento de DM2 (NEGRATO, 2016). Diabetes *mellitus* ainda pode apresentar-se de outras formas, onde variam no que diz respeito às apresentações clínicas, dependendo do tipo de alteração que provocou o distúrbio do metabolismo glicídico, podendo ser defeitos genéticos na função da célula β , na ação da insulina, dentre outras (LYRA, 2016).

Diabetes *mellitus* é um importante e crescente problema global, independente do grau de desenvolvimento dos países, pois sua prevalência encontra-se fortemente relacionada com parâmetros intrínsecos da vida moderna como rápida urbanização, transição epidemiológica, transição nutricional, maior frequência de estilo de vida sedentário, maior frequência de excesso de peso, crescimento e envelhecimento populacional e, também, à maior sobrevivência dos indivíduos com diabetes (GLOBAL BURDEN OF DISEASE, 2015; FLOR e CAMPOS, 2017). Atualmente, DM é considerado como terceiro fator responsável por mortalidade prematura, sendo superada apenas por pressão arterial aumentada e uso de tabaco (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009). Segundo a Federação Internacional de Diabetes, se as condições acerca de DM continuarem, estima-se que, no ano de 2040, haja um número superior a 642 milhões de pessoas da população mundial entre 20 a 79 anos vivendo com diabetes (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015).

2.2 MEDICAMENTOS UTILIZADOS NA TERAPIA DE DIABETES *mellitus*

A terapêutica de tratamento vai depender do tipo e do grau da DM, onde o principal objetivo é o controle e a manutenção dos níveis glicêmicos fisiológicos realizando tratamento medicamentoso em associação com não medicamentoso (ARAÚJO et al, 2000; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018). É essencial

que todas as pessoas com diabetes tenham um fornecimento de medicamentos ininterrupto e de alta qualidade. Existe uma diversidade de medicamentos disponíveis no mercado farmacêutico para a terapia de DM, sendo a insulina utilizada para o DM tipo 1 e hipoglicemiantes para o DM tipo 2 (VIGGIANO, 2007; REMPEL et al, 2015).

Como o DM tipo 1 se caracteriza por produção insuficiente de insulina, o tratamento medicamentoso depende da reposição desse hormônio, portanto se faz necessária uma boa orientação inicial para que os portadores entendam os objetivos do tratamento, o que se pretende com os esquemas propostos e a forma de monitorização dos resultados, causando assim um forte impacto na vida do portador e ambiente familiar (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015). No manejo da síndrome, faz-se uso da insulinoterapia, análogos de insulina, insulinas bifásicas e sistema de infusão contínua de insulina. A escolha do tratamento é fortemente relacionada com os níveis fisiológicos do portador, como também sua rotina, prática de exercícios físicos, alimentação e faixa etária (BOLI, 2006; PIMAZONI-NETTO et al, 2006). No entanto, na maioria dos casos, a meta terapêutica é difícil de ser alcançada e, ainda que se alcance, a dificuldade em mantê-la ao longo da evolução da doença é significativa, devido aos inúmeros obstáculos que o diabetes impõe, como a ocorrência da hipoglicemia, a complexidade em prevenir e o dia a dia do tratamento e a necessidade de monitoramento e de ajustes frequentes das doses do hormônio (SBD, 2017-2018).

Já DM tipo 2, por se apresentar como uma diminuição na secreção de insulina, seu tratamento é caracterizado basicamente por aumentar a secreção do hormônio no organismo, a fim de obter níveis normais de glicemia no sangue, sendo eles < 100 mg/dL, em jejum, e < 140 mg/dL, pós-prandial (LERARIO et al, 2010). Dessa forma, faz-se uso de diversos agentes antidiabéticos que agem de diferentes formas, são eles: sulfonilureias e glinidas, que incrementam a secreção pancreática de insulina; inibidores das α -glicosidases que reduzem a velocidade de absorção de glicídios; biguanidas, que diminuem a produção hepática de glicose; glitazonas, que aumentam a utilização periférica de glicose; peptídio semelhante a glucagon 1, que exercem efeito incretínico mediado pelos hormônios GLP-1 e peptídio inibidor gástrico, pelo GIP (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017; LU et al, 2017). A escolha do tipo de abordagem terapêutica depende principalmente das condições clínicas dos pacientes, como também uma série de pré-requisitos que devem ser

analisados de forma minuciosa antes e durante o tratamento (MAIA et al, 2016; SBD, 2017-2018).

Ainda assim, por se tratar de uma doença crônica, a utilização desses medicamentos proporciona, ao longo do tempo, efeitos colaterais que levam ao surgimento e/ou agravamento de outras enfermidades, tais como: diarreia, gosto metálico, náuseas, flatulência, dores abdominais, hipoglicemia, ganho de peso e alterações hematológico (ARAÚJO et al, 2000; SALCI et al, 2017). Além disso, DM ocupa 12 % das despesas de saúde global, e variam entre 2,5 e 15 % do orçamento anual da saúde de um país, dependendo de sua prevalência e do grau de complexidade do tratamento disponível, estimativas do custo direto para o Brasil oscilam em torno de 3,9 bilhões de dólares (SBD, 2017-2018).

Logo, levando em consideração os efeitos colaterais que dificultam o tratamento adequado dos pacientes, além dos gastos com os medicamentos, faz-se necessário a busca constante por novas alternativas terapêuticas. Neste sentido, a Organização Mundial de Saúde (OMS) tem expressado a sua posição a respeito da necessidade de valorizar a utilização de plantas medicinais no âmbito sanitário (NICOLETTI, 2009).

O Brasil destaca-se nesse aspecto por possuir quase um terço da flora mundial com uma biodiversidade exuberante, entretanto, o uso de fitomedicamentos ainda não é uma realidade no âmbito do SUS, apesar de todas as vantagens relacionadas. Com o objetivo de contornar esse impasse, o Ministério da Saúde, a partir da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos divulgou, em 2009, a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS). Nesta lista, constam 71 espécies vegetais que apresentam potencial para gerar fitoterápicos que poderão ser disponibilizados pelo SUS (MACEDO; GEMAL, 2009).

A fitoterapia relacionada ao tratamento de diabetes *mellitus* é imensa, onde diversas plantas medicinais possuem sua utilização difundida na população, a qual estão sendo cada vez mais sendo elucidadas cientificamente (SARAVANAMUTTU; SURDASANAM, 2012; PARK e JANG, 2017). Atualmente, há espécies de plantas com efeito comprovado sobre os animais, aguardando para serem testadas em humanos, como também outras que possuem atividade antidiabética comprovada experimentalmente, porém ainda não foram validadas. Entretanto, felizmente há vários grupos de plantas que já são utilizadas como tratamento alternativo do DM, como *Ficus carica* (Figueira), *Momordica charantia* (Melão de São Caetano);

Eucalyptus globulus L. (Eucalipto), *Ocimum sanctum* (Manjeriçã), *Baccharis trimera* DC. (Carqueja), *Allium sativum* L. (Alho), *Syzygium cumini* (Jambolão); *Anacardium occidentale* L. (Cajueiro) e *Salvia officinalis* L. (Sálvia) e *Bauhinia forficata* (Pata de vaca) (VOLPATO et al, 2002; BORGES et al, 2008; ALAM, et al, 2016).

Sendo assim, é notável a necessidade de se desenvolver cada vez mais novas alternativas terapêuticas através do uso de plantas medicinais como fitoterápicos para o tratamento da diabetes *mellitus*. Se forem considerados as necessidades da população por alternativas terapêuticas para doenças crônicas e de alto custo, como diabetes *mellitus*, por exemplo, é necessária a ampliação de medicamentos que possam ser fornecidos aos usuários do SUS e ofereçam condições, informações e os meios necessários para que estes produtos fitoterápicos possam ser consumidos com segurança.

2.3 *Libidibia ferrea* (MART. EX TUL.) L.P. QUEIROZ, BASÔNIMO *Caesalpinia ferrea* MART. EX TUL

Libidibia ferrea é uma espécie vegetal distribuída pelas regiões Norte, Nordeste e Sudeste do Brasil, que se encontra na forma de árvore de grande porte e é popularmente conhecida como “jucá”, “pau-de-ferro”, “madeira brasileira”, “leopardo”, “ibirá-obi” e “imirá-itá”. Segundo sua classificação taxonômica, *L. ferrea* é uma angiosperma da classe dicotiledônia, ou seja, plantas onde suas sementes apresentam dois ou mais cotilédones e subclasse Rosidae. Pertence à ordem Fabales da família das Fabaceae e subfamília Caesalpiniaceae com folhas nas formas bipinadas, flores diclamídias, corolas com pétalas livres entre si e sementes com pleurograma (BARIANI, 2007; COSTA, 2012; CARVALHO, 2017).

Presente em grandes quantidades na Amazônia, as árvores dessa espécie podem crescer até 15 m, com folhas de tamanhos variados, medindo até 20 cm cobertas por uma camada amarela de pelos curtos. Quando imaturos, seus frutos possuem coloração esverdeada. Ao chegar à maturação, sua coloração muda para amarronzada e suas sementes possuem cor amarelada. A florescência ocorre no verão até o início da estação chuvosa, possuindo flores pequenas na forma de cachos e de cor amarelada (GALDINO; MESQUITA; KOSSMANN, 2007; FERREIRA e SOARES, 2015).

A espécie *Libidibia ferrea* possui diversas aplicações populares, sendo as principais formas de uso são: chá (decocção e infusão), lambedor e garrafada (BALBACH, 1992; MAIA, 2004; AGRA et al., 2007). Apresentar diversas propriedades farmacológicas que foram cientificamente comprovadas ao longo do tempo, como: atividade antibacteriana a partir do extrato metanólico do fruto de *L. ferrea* contra *Candida albicans* e diferentes classes de *Streptococcus* e *Lactobacillus casei* (SAMPAIO et al., 2009); atividade anti-hipertensiva, mostrando benefícios para o sistema cardiovascular (MENEZES et al., 2007); atividade anticancerígena dos metabólitos presente no extrato de acetato de etila de seus frutos (NAKAMURA et al., 2002); atividade analgésica derivada dos metabólitos presentes nas sementes e cascas (CARVALHO et al., 1996); atividade anti-inflamatória e antiulcerogênica (BACCHI et al., 1995) e atividade anticâncer (NOZAKI et al., 2007).

Além dessas atividades farmacológicas já encontradas, através do estudo científico realizado por Souza et al (2009) em ratos Wistar, foi observado que a espécie *L. ferrea* também possui ação anti-hiperglicemiante, indicando que o extrato aquoso do caule de *L. ferrea* levou a uma diminuição nos níveis de glicose no sangue dos animais. Adicionalmente Vasconcelos et al. (2011) observou que este extrato atua na captação de glicose pelo fígado e músculos, restaurando a homeostase do balanço energético intracelular. A ação observada foi atribuída possivelmente aos taninos condensados e hidrolisáveis, sendo estes os compostos majoritários encontrados no extrato. Neste estudo, também foi avaliada a toxicidade aguda, crônica e reprodutiva, onde não foram evidenciados sinais de toxicidade nos ratos tratados pelo extrato como também nenhum comprometimento no desenvolvimento da prole.

A espécie também foi estudada por outros cientistas como Hassan et al (2015), que identificou uma melhora no perfil glicêmico a partir de um conjunto de ação pancreática e extra pancreática. Foi observado que, ao utilizar extrato alcóolico da folha da *L. ferrea*, houve redução dos níveis de glicose sanguínea, um aumento na secreção de insulina, uma diminuição pouco significativa da amilase, um melhoramento no perfil lipídico, no estresse oxidativo e na função hepática, demonstrando que o extrato da folha apresenta um efeito hepatoprotetor.

Cunha et al (2017) utilizou semente de *L. ferrea*, e isolou a galactomanana. O tratamento com esse polissacarídeo demonstrou uma melhora no perfil glicêmico, ao utilizar 10 mg/kg de galactomanana em ratos diabéticos, além de promover um

melhoramento na sensibilidade à insulina nos tecidos adiposos e uma redução significativa nos níveis de triglicerídeos no sangue.

Ueda et al (2001, 2004), demonstrou que, nos frutos de *L. ferrea*, está presente o ácido elágico e seus derivados e, durante o isolamento destes compostos, observou que esses promovem a inibição da aldose redutase, sendo essa uma enzima responsável por algumas complicações do diabetes.

Em diversas partes de *L. ferrea*, foram encontrados metabólitos fenólicos como flavonoides, saponinas, taninos condensados como as catequinas e taninos hidrolisáveis como o ácido gálico e o elágico, cumarinas, esteroides e outros compostos fitoquímicos (GONZALEZ, 2004; ARAÚJO et al, 2014). O chá da casca do caule de *L. ferrea* mostrou ser um ótimo regulador da glicose para tratamento de diabetes, reduzindo gordura e conferindo ganho de massa corporal e redução do apetite. O extrato confere efeito extra-pancreático, ou seja, independem dos níveis de insulina no organismo.

2.4 CARACTERIZAÇÃO DE MATERIAIS VEGETAIS

O desenvolvimento de fitoterápicos inclui várias etapas desde a coleta do material vegetal até o controle de qualidade da forma farmacêutica finalizada. Inicia-se pelo levantamento bibliográfico de comprovações científicas em paralelo com a pesquisa etnofarmacológica (CAMARGO, 1999; CARVALHO et al, 2012). Posteriormente, prepara-se uma exsicata com um exemplar da espécie coletado, onde a mesma é identificada botanicamente baseada em uma análise de características anatômicas e tem seu registro em um museu ou herbário (DI STASI, 1996; MIGUEL & MIGUEL, 1999; CECHINEL-FILHO, 2015; SIMÕES et al., 2017).

A investigação de potenciais atividades biológicas do material vegetal como também seu estudo de toxicidade é requisito essencial para o desenvolvimento da planta medicinal em um produto fitoterápico ao garantir os preceitos básicos de medicamento, segurança e eficácia. Para cada atividade farmacológica da planta medicinal, tem-se uma parte botânica de interesse como também o composto fitoquímico relacionado com o mesmo (TOLEDO et al, 2003; DUTRA et al, 2016).

Conhecer a planta fitoquimicamente é fundamental para o desenvolvimento de um fitoterápico, uma vez que os estudos fitoquímicos compreendem as etapas de isolamento, elucidação estrutural e identificação dos constituintes mais importantes

do vegetal, em que muitas vezes são substâncias originárias do metabolismo secundário, responsáveis direta ou indiretamente pela ação biológica (TOLEDO et al., 2003). Têm-se, nos métodos cromatográficos e espectrofotométricos, os principais meios para realizar a identificação fitoquímica do material vegetal estudado como também a quantificação de princípios ativos, sendo os mais utilizados: a cromatografia em camada delgada (CCD) (CÉSAR et al., 2007), cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (CHABARIBERI, 2008), cromatografia gasosa (CG) (DEGANI; CASS; VIEIRA, 1998), espectrofotometria de absorção molecular no ultravioleta/visível (espectrofotometria UV-vis) (VALLADÃO et al., 2009), espectroscopia no infravermelho (FT-IR) (MALUF et al., 2010).

Ao se determinar o emprego de espécies vegetais como matéria-prima para produção de fitomedicamentos, o passo inicial e mais importante é a padronização da droga vegetal e seu respectivo extrato seco. Neste sentido, aplicam-se diferentes técnicas de caracterização aos produtos vegetais com a finalidade de estabelecer suas especificações de qualidade e garantir seus critérios de eficácia e segurança (KLEIN et al., 2009).

A caracterização morfológica dos pós oriundos de um material vegetal auxilia na determinação de parâmetros importantes para o desenvolvimento de fitomedicamentos ao elucidar características superficiais, tamanho das partículas, poros, tornando-se assim imprescindíveis para determinar o grau de solubilidade (GUERRA et al., 2008). As principais técnicas são: microscopia eletrônica de varredura – MEV (IOSIOE et al., 2011), área superficial específica, análise granulométrica a laser e análise de porosidade (SILVA, 2010). Esses métodos corroboram com a determinação das propriedades de fluxo, que é realizada principalmente através das características reológicas os quais são obtidas a partir das determinações de ângulo de repouso, tempo de escoamento e densidade aparente (GUERRA et al., 2008). Os resultados obtidos a partir da análise morfológica e propriedades de fluxo são fundamentais para determinar técnicas que melhorem parâmetros de solubilidade, distribuição de tamanhos dentre outros, que podem ser modulados para se atingir uniformidade de conteúdo das formulações.

A determinação de umidade é de grande relevância do ponto de vista tecnológico, uma vez que uma grande quantidade de água propicia a proliferação de fungos e bactérias, além de favorecer a atividade hidrolítica de diversas enzimas presentes nas células vegetais, possibilitando de tal modo a degradação dos

princípios ativos pelos processos de hidrólise, mesmo em um curto espaço de tempo (MENDEZ et al, 2011). Portanto, através de métodos como destilação azeotrópica e perda por dessecação, são indicativos de controle de qualidade ao auxiliarem nas determinações de eficiência de secagem, estabilidade e conservação das matérias-primas vegetais (BORGES et al, 2005; BRASIL, 2010). A umidade também pode ser definida pela análise térmica, onde através das técnicas de termogravimetria (TG), termogravimetria derivada (DTG) e análise térmica diferencial (DTA) se obtém a variação de peso em função de um gradiente de temperatura (DENARI; CAVALHEIRO, 2012).

2.5 OBTENÇÃO DE EXTRATOS VEGETAIS SECOS

Extratos são preparações sólidas pulveréas ou granuladas obtidas a partir de evaporação de solventes utilizados em extratos líquidos oriundos de plantas medicinais. Podem apresentar ou não, adjuvantes de secagem (BRASIL, 2010). Os métodos de obtenção estão se diversificando cada vez mais, uma vez que as vantagens dos extratos secos sob os líquidos são inúmeras.

Os benefícios dos extratos secos justificam sua utilização crescente na fitoterapia, apresentam características como: fácil manuseio e transporte, facilidade de padronização dos princípios ativos, homogeneidade na distribuição granulométrica dos constituintes na preparação de formas farmacêuticas, baixa umidade gerando maior estabilidade física, química e microbiológica.

Dessa forma, resultam em um princípio ativo tecnologicamente viável para fins de produção em larga escala na fitoterapia moderna (CORDEIRO, 2000; SOUZA et al, 2006).

Apesar das inúmeras vantagens, os extratos secos apresentam algumas dificuldades significativas como ausência de fluidez na maioria dos casos, alta higroscopicidade, gerando empacotamentos instáveis e dificuldades de compressão e compactação (SOUZA, 2006). Entretanto, todos esses problemas podem ser resolvidos ou amenizados facilmente pela escolha de adjuvantes farmacêuticos adequados para serem aplicados à solução extrativa durante o procedimento de secagem. Os adjuvantes devem se manter inertes, inócuos e termoestáveis quimicamente; irão modificar as características originais do pó, com função apenas

de melhorá-los farmacotecnicamente como também aumentar o rendimento de secagem (OLIVEIRA; PETROVICK, 2010).

São utilizadas diversas técnicas de secagem na aplicação, obtenção e padronização de extratos secos como insumo farmacêutico para produção de fitoterápicos, onde vêm sendo utilizadas com sucesso (SILVA et al, 2018). Dentre elas, as mais citadas são: a nebulização ou spray-dryer (SOUZA, 2003; CRUZ et al, 2013), o leito de jorro (SOUZA, 2007), a liofilização e a evaporação rotativa (DUTRA et al., 2009).

A liofilização é uma técnica muito utilizada na indústria, principalmente na de alimentos por não utilizar calor para desidratação do material, apresentando vantagens em relação a outras técnicas de secagem, como por exemplo: a garantia da integridade da estrutura molecular dos componentes do material liofilizado, a menor perda de componentes voláteis e a preservação frente a ações enzimáticas (GARCIA, 2009; FANTE, 2011). A liofilização é um processo de três etapas. O primeiro passo é o congelamento do produto, em seguida ocorre a remoção do gelo e no terceiro, a água que permanece fortemente ligada aos solutos, é removida do produto (AZWANIDA, 2015).

A solução extrativa é congelada, e posteriormente, ocorre sublimação seguida por dessorção do solvente, sendo a água na maioria das vezes, onde sua quantidade é reduzida para valores que não possibilitem a atividade biológica nem reações químicas e enzimáticas (MARQUES, 2008). Essa técnica apresenta vantagem em relação às demais, por apresentar características como: concentração do produto, perda de voláteis, decomposição térmica, ações enzimáticas e desnaturação das proteínas (GARCIA, 2009).

O primeiro passo para dar início à técnica é o congelamento, onde há a formação dos cristais. Dessa forma, a velocidade do congelamento, o teor de água, a viscosidade do líquido, a composição do produto base e a presença de substâncias não cristalizadas são considerados fatores que influenciam na forma e tamanho final do cristal, refletindo no segundo passo, o processo de sublimação (GERALDINE DIETRICH, 2014), uma vez que o tamanho do cristal e a formação da rede cristalina alteram a forma como a água vai escapar, pois cristais grandes apresentam uma boa porosidade, facilitando assim a saída do vapor d'água durante o processo (RODRIGUES, 2008).

Em seguida, acontece a secagem primária, onde ocorre inicialmente com sublimação na superfície do produto, posteriormente vai ocorrendo nas partes mais profundas e o vapor produzido deve ser conduzido para as partes mais externas à medida que vão secando. Sendo assim, essa parte do procedimento depende da velocidade de transferência e da remoção de vapor e do calor para a sublimação. Essa fase continua até que todo o gelo no produto tenha sido sublimado (GERALDINE DIETRICH, 2014).

Por fim a secagem secundária, dessorção do solvente, é a última fase, onde a água aderida à superfície interna da solução extrativa é removida. Para isso, pode-se aumentar a temperatura ou utilizar um elevado gradiente de pressão (DAMY-BENEDETTI et al, 2013).

O extrato seco obtido no final do processo apresenta aspecto poroso, friável, com caráter liófilo e hidrofílico possibilitando a reconstituição rápida e integral. É uma técnica bastante utilizada para obter estabilização e conservação de produtos frágeis (JALES, 1999).

2.6 FORMAS FARMACÊUTICAS

Forma farmacêutica é caracterizada pelo estado físico final de apresentação composta por princípios ativos adicionados ou não de adjuvantes farmacêuticos apropriados, a fim de administrar os agentes terapêuticos a uma determinada via de administração com características apropriadas de modo a se obter efeito desejado (BRASIL, 2006; DESTRUTI, 2011).

Para o produto fitoterápico, a escolha da forma farmacêutica mais apropriada cumpre os mesmos requisitos básicos para qualquer medicamento. Deve-se considerar a eficácia e a segurança do componente ativo e assegurar sua qualidade; facilitar a aplicação do medicamento, por meio da via de administração mais apropriada; permitir a administração de dose efetiva do componente ativo, com precisão adequada ao seu emprego seguro e sua adequação a casos específicos; contornar problemas de estabilidade, por meio da adição de adjuvantes primários conservadores, como conservantes, antioxidantes, tamponantes, etc.; adequar as propriedades da forma farmacêutica às necessidades fisiológicas da via de administração; direcionar a cedência dos componentes ativos, seja quanto ao local mais apropriado de absorção ou quanto ao perfil de liberação e aumentar o nível de

aderência ao tratamento, tais como os adequadores organolépticos, que conferem características sensoriais (gustativas, olfativas e visuais) aceitáveis ao produto. (TOLEDO et al., 2003).

Dessa forma, antes de se dar início ao processo de obtenção de formas farmacêuticas derivadas de matéria-prima vegetal, deve-se fazer um planejamento, para se determinar o manejo adequado da matéria-prima vegetal e demais adjuvantes que poderão ser utilizados de acordo com as suas especificações, determinação das etapas de transformação tecnológica e determinação de metodologias para o controle de qualidade segundo as legislações e normatizações vigentes para cada forma farmacêutica fitoterápica (TOLEDO et al., 2003; BRASIL, 2014).

Dentre as necessidades da forma farmacêutica se encontrar corretamente adequada à via de administração de modo a se obter a biodisponibilidade mais efetiva, têm-se as formas farmacêuticas sólidas, com destaque para os grânulos, obtidos a partir da aglomeração de matérias-primas pulverizadas e caso necessário de outros adjuvantes farmacêuticos (TOLEDO et al., 2003; ANSEL, 2013), podem ser utilizados como preparações extemporâneas como soluções ou suspensões, preparadas a quente ou a frio, também como forma intermediária na obtenção de comprimidos, material de enchimento de cápsulas, ou, ainda, como forma farmacêutica final (COUTO et al., 2001).

A forma granulada contribui para a melhoria das propriedades de fluxo e das características de compressibilidade, previne segregação dos constituintes, auxilia no manejo da densidade e da distribuição granulométrica, onde produz um aglomerado com propriedades específicas de velocidade de desintegração e de dureza, adequando à velocidade de liberação de fármacos (AULTON, 2016).

Dentre os tipos de granulados, encontra-se o granulado efervescente que é desenvolvido contendo componentes que liberam rapidamente dióxido de carbono, quando em contato com a água. Quando comparado a outras formas farmacêuticas, o granulado efervescente apresenta como principais vantagens: aumenta a biodisponibilidade dos fármacos, pois não é necessária a desagregação farmacêutica uma vez que se administra o mesmo solubilizado, permite mascarar sabor desagradável, possibilita o manejo com doses elevadas e usuários que possuem dificuldades de deglutição, dentre outras características que podem levar à melhor aceitação pelo paciente (LACHMAN et al., 2001; ANSEL et al., 2013).

Dentre as diversas formas farmacêuticas que podem ser empregadas para a veiculação de fármacos por via oral, estima-se que mais de 70 % estão sob a forma farmacêutica sólida, como cápsulas e comprimidos (ANSEL, 2013). As cápsulas, representam 60% das formas farmacêuticas comercializadas atualmente, pois são uma das formas farmacêuticas de maior aceitação. Consistem em formas farmacêuticas sólidas que possuem um invólucro que pode ser de gelatina, derivados de celulose, polissacarídeos e amido no qual está contida a substância ativa acrescentada ou não de adjuvantes (BRASIL, 2010; ANSEL, 2013).

São caracterizadas por serem formas farmacêuticas muito versáteis, pois podem ser preparadas de forma extemporânea, onde pode-se adequar a composição e a individualização de dose de acordo com as necessidades clínicas de cada paciente (AULTON, 2016).

A principal vantagem da utilização de cápsulas é a proteção do fármaco contra agentes externos como pó, ar e luz, por apresentar elevada resistência física e mascaramento de características desagradáveis. Quando comparadas aos comprimidos, é necessária uma quantidade menor adjuvantes, facilitam a estabilidade ao fármaco e apresentam boas características de biodisponibilidade (KÜLKAMP et al, 2011).

Já os comprimidos são caracterizados por conter a dose de componentes ativos individualizados na própria forma. São obtidos pela compactação de matérias-primas sólidas, onde ocorre compressão ou moldagem de substâncias ativas com ou sem diluentes, desintegrantes, materiais de revestimento, corantes e outros adjuvantes farmacêuticos (ANSEL, 2013).

Os comprimidos são considerados a forma farmacêutica mais popular por apresentarem inúmeras vantagens para a indústria, como também para o paciente, sendo as principais delas: alto grau de precisão na dosagem, maior estabilidade físico-química do princípio ativo que outras formas, principal forma para administrar fármacos insolúveis em água, redução da percepção de sabores e odores desagradáveis, fácil administração e manuseio pelo usuário, possibilidade de introduzir revestimentos e controlar a liberação do fármaco, alta resistência a choques e abrasões, etc (DESTRUTI, 2011).

As soluções orais são preparações líquidas homogêneas que contêm uma ou mais substâncias químicas dissolvidas em solvente adequado ou em uma mistura de solventes mutuamente miscíveis. Durante sua formulação podem ser adicionados

adjuvantes farmacotécnicos para promover maior estabilidade como antioxidantes e conservantes e/ou palatabilidade como edulcorantes e flavorizantes (ANSEL, 2013).

Apresentam como principais características a boa biodisponibilidade com absorção rápida pelo organismo, pois o fármaco apresenta-se dissolvido no meio dispersante, como também facilidade de administração. Dessa forma, são as principais formas para a administração em crianças, lactentes, idosos ou outros pacientes com dificuldade de deglutição (HARDMAN, 2001). Sendo assim, representam a escolha quando há uma inconveniência na utilização de formas farmacêuticas sólidas na forma de comprimidos ou cápsulas.

Independente da forma farmacêutica escolhida e produzida, todas devem ser submetidas a um rigoroso controle de qualidade, pois devem atender aos requisitos preconizados pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010), quanto a fatores como determinação de peso médio, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração, ensaio de dissolução, pH, densidade, dentre outros testes aplicados a cada tipo de formulação.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA MATÉRIA-PRIMA VEGETAL

3.1.1 Matéria-Prima Vegetal

As cascas do caule de *Libidibia ferrea* (figura 1) foram coletadas em 13 de julho de 2017 no município de Pesqueira, Pernambuco, Brasil, cujas latitude e longitude são 8°21'28.0"S, 36°41'47.0"W, respectivamente. Sua exsicata foi previamente identificada no Instituto Agrônomo de Pernambuco (IPA), na qual gerou o número de registro #86678. Após secagem em temperatura ambiente, o material foi seco em estufa de ar circulante à temperatura de $45 \pm 2^{\circ}\text{C}$ por aproximadamente 7 dias, para estabilização de peso e 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* e, mais uma vez, foi calculado o rendimento e verificadas as características macroscópicas.

Figura 1 - Espécie de *Libidibia ferrea* coletada no município de Pesqueira-PE.



Fonte: Dados da pesquisa.

3.1.2 Determinação Granulométrica

A determinação da granulometria dos pós foi realizada segundo Farmacopeia Brasileira 5ª Edição (BRASIL, 2010). O pó resultante da moagem dos caules da planta foi submetido à análise granulométrica, a fim de obter dados quantitativos sobre o tamanho médio e a distribuição de tamanho do material vegetal utilizada. O conjunto de tamis foi montado de acordo com a abertura da malha, em que a de maior abertura ficou sobre o de abertura menor, colocando o conjunto sobre o receptor de tamises. A abertura das malhas dos tamises utilizados foram de 1700 µm, 710 µm, 355 µm, 250 µm, 180 µm e 125 µm. Foram pesados cerca de 25 g da amostra e transferidos para o tamis superior, distribuindo uniformemente o pó. O conjunto foi tampado e acionado o aparelho, por cerca de 15 minutos, com vibração adequada. Após o término deste tempo, utilizando um pincel adequado, foi removida toda a amostra retida na superfície superior de cada malha para um papel impermeável, e pesado o pó. O pó retido no coletor também foi pesado. Calculou-se o percentual retido em cada tamis. A análise foi realizada em triplicata.

3.1.3 Determinação da Umidade (Perda por Dessecação)

Foi realizada através do método gravimétrico da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010). A matéria-prima vegetal foi reduzida a pó fino. Foram pesados 2 g e transferidos para pesa-filtro chato previamente dessecado durante 30 minutos. Após resfriamento em dessecador, o pesa-filtro foi pesado, contendo a amostra, e tampado. O pesa-filtro foi agitado brandamente para distribuir a amostra, da maneira mais uniforme possível, a uma altura ideal de 5 mm, e colocado o pesa-filtro na estufa, retirada a tampa, deixando-a também na estufa. A amostra foi seca à 105°C por 2 horas. O pesa-filtro foi colocado no dessecador para esfriar até temperatura ambiente e realizada a operação de pesagem até obter o peso constante. A porcentagem de perda por dessecação foi calculada. A análise foi realizada em triplicata.

3.1.4 Determinação de Cinzas Totais

Foram pesados cerca de 3 g da amostra pulverizada e transferidos para cadinho previamente tarado. A amostra foi distribuída uniformemente no cadinho e incinerada, aumentando, gradativamente a temperatura até, no máximo, $600 \pm 25^{\circ}\text{C}$, até que todo o carvão fosse eliminado. Um gradiente de temperatura (30 minutos a 200°C , 60 minutos a 400°C e 90 minutos a 600°C) foi utilizado. Após a incineração, o cadinho foi colocado no dessecador para resfriamento e, por seguinte, pesado. Calculou-se a porcentagem de cinzas em relação à droga seca ao ar (BRASIL, 2010). A análise foi realizada em triplicata.

3.1.5 Prospecção Fitoquímica (Triagem Fitoquímica)

Para a prospecção fitoquímica da matéria-prima vegetal de *L. ferrea*, realizou-se pesquisa de taninos hidrolisáveis, taninos condensados, flavonoides, esteroides e saponinas através de cromatografia em camada delgada (CCD). A metodologia utilizada foi adaptada de Wagner e Bladt (1996); Galvão e colaboradores (2018).

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

3.1.6 Análise Térmica da Matéria-prima Vegetal

A matéria-prima vegetal de *L. ferrea* foi analisada utilizando a técnica de DTG/TG.

Foi utilizado o equipamento Shimadzu® modelo DTG-60. A análise foi realizada numa faixa de temperatura entre 25 e 600°C , sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ultrapuro (50 mL/min) e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$, utilizando cadinhos de alumina abertos, contendo aproximadamente 5 mg de amostra (LYRA, 2013).

3.2 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA SOLUÇÃO EXTRATIVA

3.2.1 Solução Extrativa

Foi realizada através do método de extração a quente, numa relação droga:solvente de 1:20 (p/v), usando água destilada como solvente extrator, onde a água a 100°C foi vertida sobre a matéria-prima vegetal pulverizada, permanecendo por aproximadamente 15 minutos (SOUZA et al., 2009; SIMÕES et al., 2017). Em seguida, foi calculado o rendimento da solução extrativa.

3.2.2 Determinação de pH

Foi realizada através da utilização de cerca de 25,0 mL da solução extrativa em pHmetro Micronal® modelo B474 previamente calibrado. O resultado foi expresso pela média de seis determinações (BRASIL, 2010).

3.2.3 Determinação da Densidade Relativa

A metodologia utilizada foi da BRASIL, 2010. Foi utilizado um picnômetro de 25 mL previamente calibrado. A calibração consiste na determinação da massa do picnômetro vazio e da massa de seu conteúdo com água destilada. Foi transferida a amostra para o picnômetro, removendo excesso da substância e pesado. O peso da amostra foi obtido através da diferença de massa 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. A análise foi realizada em triplicata.

3.2.4 Determinação do Resíduo Seco em Extratos Fluidos

Foram transferidos 2 mL da solução extrativa para pesa-filtros. Evaporou-se até secura em banho-maria e dessecou-se em estufa a 100-105°C, por 3 horas. Deixou-se esfriar em dessecador, sobre sílica e pesou-se. Calculou-se o resíduo seco em porcentagem sobre o volume, através da fórmula (BRASIL, 2010). A análise foi realizada em triplicata.

3.3 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO EXTRATO SECO

3.3.1 Extrato Seco

A solução extrativa das cascas do caule de *L. ferrea* foi filtrada, o solvente extraído com o uso de um liofilizador e foi calculado a porcentagem de extrato seco obtida a partir do volume de solução extrativa que foi colocado para secar no liofilizador. Foi utilizado o equipamento LIOTOP® (modelo L101), através de otimizações do processo de secagem, as condições finais utilizadas foram: pressão de cerca de 30 mmHg, temperatura de aproximadamente -55° C por um tempo de secagem em torno de 96 horas.

3.3.2 Determinação da Umidade Residual (Perda por Dessecação)

Foi realizada através do método gravimétrico, em triplicata, onde foram pesados cerca de 2 g do extrato seco e transferidos para pesa-filtros chatos previamente dessecados durante 30 minutos nas mesmas condições a serem empregadas na determinação. Após resfriamento em dessecador, os mesmos foram pesados tampados, contendo as amostras. Posteriormente, foram colocados em estufa (aproximadamente 105° C) por cerca de 2 horas (BRASIL, 2010). Os pesa-filtros foram armazenados em dessecador para estabilização de temperatura e então pesados. A operação foi repetida até peso constante.

3.3.3 Prospecção Fitoquímica (Triagem Fitoquímica)

Para a prospecção fitoquímica do extrato seco de *L. ferrea*, realizou-se pesquisa de taninos hidrolisáveis, taninos condensados, os constituintes de interesse desse estudo, uma vez que estão relacionados com a atividade antihiperglicemiante da planta, como também flavonoides, esteroides e saponinas através de cromatografia em camada delgada (CCD). Conforme metodologia descrita no subitem 3.1.5.

3.3.4 Caracterização Térmica da Extrato seco

O extrato seco de *L. ferrea* foi caracterizada utilizando a técnica de DTG/TG. Conforme metodologia descrita no subitem 3.1.6.

3.3.5 Doseamento de Taninos

O doseamento de taninos foi realizado em triplicata, através da quantificação dos compostos fenólicos totais, metodologia baseada no modelo descrito por Amorim et al., 2008. Para o doseamento, o extrato seco foi diluído em água destilada numa concentração de 1 mg/mL em balão volumétrico de 25 mL. Foram adicionados 200 µL do extrato solubilizado, 0,5 mL da solução do reagente Folin-Ciocalteu, 1 mL da solução de carbonato de sódio no balão de 10 mL e completado com água destilada. A amostra ficou por 30 minutos ao abrigo da luz e à temperatura ambiente, posteriormente foi realizada a leitura da absorbância da mistura no comprimento de onda de 760 nm no espectrofotômetro. O branco foi preparado com os mesmos reagente utilizado para a amostra, exceto o extrato, submetido aos mesmos parâmetros.

A curva de calibração foi preparada com uma solução padrão de ácido gálico (1 mg/mL) e todos os demais reagentes citados anteriormente, nas concentrações de 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 5,0; 7,5 e 10,0 µg/mL. O teor de fenóis totais foi expresso como miligramas equivalentes de ácido gálico por grama de extrato (mg EAG/g).

Posteriormente, foi pesado 1 g de caseína e transferido para erlenmeyer de 50 mL. Foram adicionados 6 mL da amostra diluída e 12 mL de água destilada e colocados sob agitação durante 3 horas, para precipitação dos taninos com a caseína. Após o período, filtrou-se a solução em balão volumétrico e completou-se com água destilada para 25 mL. Utilizando uma alíquota de 1 mL e foram quantificados os fenóis residuais pelo método Folin-Ciocalteu detalhado anteriormente. Por fim, o teor de taninos foi calculado pela diferença entre o conteúdo de fenóis totais e fenóis residuais. A análise foi realizada em triplicata.

3.3.6 Características Reológicas

3.3.6.1 Ângulo de Repouso e Tempo de Escoamento

O ângulo de repouso foi determinado ao passar cerca de 10 g do extrato seco em funil de altura fixa (10 cm), com diâmetros superior e inferior de 14 e 1 cm, respectivamente, deixando-os cair em uma superfície plana coberta com papel milimetrado. O ângulo de repouso (α) é determinado pela equação: $\text{tg } \alpha = H/R$ (equação 2), 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 (VIANA, 2006). A análise foi realizada em triplicata.

3.3.6.2 Determinação da Densidade Aparente e de Compactação

A densidade aparente (d_a) do extrato seco foi determinada utilizando-se uma proveta graduada e 10 g de amostra, realizando a medição do volume ocupado pelo extrato na proveta. A densidade compactada (d_c) foi obtida através do equipamento *Tap density*[®], onde o extrato seco contido na proveta graduada foi submetido inicialmente 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 3, 4 e 5, respectivamente (SCHÜSSELE; BAUER-BRANDL, 2003; ANSEL, 2013). As análises foram realizadas em triplicata.

$$\text{FH} = d_a/d_c \quad (3)$$

$$\text{IC} = (d_c - d_a)/d_c \times 100 \quad (4)$$

$$\text{ID} = V_{10} - V_{2500} \quad (5)$$

Onde: d_a = densidade aparente; d_c = densidade compactada; V_{10} = volume do pó após 10 quedas; V_{2500} = volume do pó após 2500 quedas.

3.3.7 Análise da Área Superficial e Porosidade das Partículas

A área superficial específica foi determinada através do método BET (Brunauer, Emmett and Teller), volume e diâmetro médio, usando-se o

método BJH (Barret, Joyner and Halenda). Foram pesados aproximadamente 220 mg da amostra que foram submetidos a adsorção física de nitrogênio (SILVA, 2010).

3.3.8 Toxicidade Aguda (DL₅₀)

Para estabelecimento da DL₅₀ (dose letal média), foi utilizado o protocolo experimental de toxicidade aguda de dose única, estabelecido na Guideline 423 (OECD 423; 2001) e com a aprovação do Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPE sob o número de registro 0112019. Foi utilizada a dose 2000 mg/kg.

Foram utilizados camundongos albinos Swiss (*Mus musculus*), com aproximadamente 60 dias de idade, pesando em torno de 30 g, obtidos no biotério do Departamento de Antibióticos do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco. Os animais foram mantidos em condições controladas de iluminação (ciclo de 12 horas claro/escuro) e temperatura ($22 \pm 2^\circ \text{C}$), em gaiolas de polipropileno. Para realização da investigação, os animais foram divididos em dois grupos, de três animais em cada onde permaneceram em jejum durante 12 horas e receberam água *ad libitum*. Posteriormente, o grupo controle recebeu somente o veículo (1 mL/100g de peso de água destilada) e o grupo tratado recebeu o extrato da casca do caule de *L. ferrea* diluído em água destilada. A via de administração utilizada em todos os animais foi gavagem (v.o.) em dose única.

Após a administração das substâncias nos dois grupos, os animais foram confinados e dispostos em uma superfície plana, e foram observados por 30 minutos quanto aos sinais tóxicos e análise comportamental, seguindo os parâmetros preconizados por Malone (1977). Posteriormente, foram feitas observações em intervalos regulares durante 14 dias. Também foi avaliado a evolução da massa corporal como também os consumos de água e ração durante todo experimento.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa GraphdPrism 5.0®. Os valores foram expressos como média $\pm$ desvio padrão (D.P.), com análise de variância (ANOVA), seguido por Newman-Keuls. O nível de significância para rejeição da hipótese de nulidade será fixado em 5% ($p < 0,05$).

3.3.9 Consumo de Glicose *in vitro* do Extrato Seco

Foi realizada análise da influência do extrato seco de *L. ferrea* no consumo de glicose *in vitro* das células de adipócitos.

3.3.9.1 Cultura e Diferenciação das Células 3T3-L1 (Pré-adipócitos)

Para os testes de consumo da glicose foi utilizada a linhagem celular 3T3-L1. Essas células foram adquiridas do Banco de Células da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e mantidas em cultura conforme descrito na literatura (ZEBISCH, et al. 2012) em: meio modificado por Dulbecco (DMEM; Gibco®) suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB; Gibco®), 1% de penicilina e estreptomicina (Gibco®), sob uma atmosfera de 5% de gás carbônico (CO₂) a uma temperatura de 37 °C. As células estavam mantidas em cultura nessas condições até atingirem a confluência de aproximadamente 80% e, em seguida, semeadas em placas de 96 poços (1x10⁴ de células por poço) para realização dos experimentos. Para o processo de diferenciação as células permaneceram três dias em meio DMEM, contendo 10% de SFB, 0.5 mM de 1-metil-3-isobutil-xantina (IBMX), 1 µM de dexametasona e 1 µg/mL de insulina (Sigma Aldrich, USA). Após esse período, as células foram mantidas durante mais sete dias em meio DMEM contendo 10% de SFB e 10 µg/mL de insulina. A diferenciação celular foi confirmada utilizando-se o corante *Oil Red*, o mesmo revela os depósitos de lipídios na cor vermelha.

3.3.9.2 Modelo de Resistência Insulínica *in vitro* e Grupos Experimentais

Os adipócitos foram lavados com tampão salino (PBS) e incubados com DMEM isento de soro contendo 0,5% de albumina de soro bovino (BSA) 12 h antes dos experimentos. As células foram divididas em 4 grupos: (1) grupo controle positivo contendo insulina (2) grupo modelo, (3) grupo tratado com 25 µg/mL de extrato seco de *L. ferrea* e (4) grupo tratado com 50 µg/mL de extrato seco de *L. ferrea*. A resistência à insulina foi induzida pela exposição dos adipócitos diferenciados a 1 µM de dexametasona e 10 µg/mL de insulina por 96 horas (Zhang et al. 2013). O meio de cultura foi coletado e as concentrações de glicose foram determinadas pelo método da glicose oxidase.

3.3.9.3 Análise Estatística

Todos os dados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão (DP), “n” denota o tamanho da amostra em cada grupo. O teste Shapiro-Wilk foi usado para análises estatísticas, posteriormente foi realizado o teste ANOVA, seguido pelo pós-teste de Tukey. $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

3.4 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE ENTRE EXTRATO SECO DE *Libidibia ferrea* E EXCIPIENTES

O extrato seco de *L. ferrea* e os excipientes foram caracterizados utilizando a técnica de DTG/TG. Foram feitas misturas físicas na proporção 1:1 (p/p) do extrato seco com os respectivos excipientes. As misturas foram homogeneizadas e submetidas à análise.

Os excipientes utilizados foram: essência de chocolate, sorbitol, ácido benzoico e sucralose para a solução oral; ácido cítrico, ácido tartárico, bicarbonato de sódio, polivinilpirrolidona (PVP) K-30 e sucralose para o granulado efervescente; dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina e estearato de magnésio para as cápsulas e glicolato de amido sódico, crospovidona e croscarmelose para os comprimidos.

Foi utilizado o equipamento Shimadzu® modelo DTG-60. A análise foi realizada 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, contendo aproximadamente 5 mg de amostra.

3.5 OBTENÇÃO DAS FORMAS FARMACÊUTICAS À BASE DO EXTRATO SECO DE *Libidibia ferrea*

Levando-se em consideração as características físicas e físico-químicas do extrato seco de *L. ferrea*, foram adicionados excipientes de acordo com cada forma farmacêutica.

O valor estabelecido para o extrato seco foi baseado em Souza et al. (2009), que estabeleceu uma dose de 200 mg/kg para estudos em animais. Foi realizado o cálculo de transposição de doses para humanos, ficando estabelecido uma dose de

1 g/70kg/dia (FDA, 2005). Os valores dos excipientes foram estabelecidos segundo o *handbook* de excipientes (KIBBE, 2000).

3.5.1 Solução Oral à Base de *Libidibia ferrea*

Foram manipulados seis lotes de bancada (LB) contendo 0,500 g de massa de extrato seco de *L. ferrea* em cada dose, os quais estão descritos na tabela 1.

Tabela 1 - Lotes de bancada (LB) da solução oral à base do extrato seco de *Libidibia ferrea*.

COMPONENTE			LB I (%)	LB II (%)	LB III (%)	LB IV (%)	LB V (%)	LB VI (%)
Extrato	seco	de	3,33	5,00	5,00	3,33	3,33	3,33
<i>Libidibia ferrea</i>								
Sorbitol 70 %			30,00	45,00	45,00	30,00	30,00	30,00
Ácido benzoico			0,50	0,75	0,75	0,50	0,50	0,50
Sucralose			0,40	0,60	1,20	0,80	1,67	0,8
Xylitol			-	-	-	1,60	-	-
Essência	de		0,10	0,15	0,15	0,10	0,10	0,10
chocolate								
Água purificada			q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.	q.s.p.
TOTAL			100	100	100	100	100	100

Fonte: Dados da pesquisa.

Nota-se que a porcentagem do insumo farmacêutico ativo se altera, pois, os lotes de bancada I, IV, V e VI foram calculados para obtenção de soluções orais com volume de 15mL/dose e os lotes de bancada de II e III foram formulados para obtenção de soluções orais com 10mL/dose de volume final, entretanto a massa do extrato seco utilizado nas formulações se manteve constante.

Para o desenvolvimento da formulação da solução oral o extrato seco foi previamente dissolvido em água destilada. Posteriormente foram adicionados cada um dos excipientes e homogeneizados em seguida, os excipientes utilizados foram: sorbitol 70 % utilizado como veículo espessante, ácido benzoico como conservante, sucralose como edulcorante e essência de chocolate como flavorizante. Por fim completou-se o volume com água destilada e realizou-se a homogeneização da formulação completa. A solução oral obtida foi armazenada em recipiente hermeticamente fechado.

3.5.2 Granulado Efervescente à Base de *Libidibia ferrea*

Foram manipulados oito lotes de bancada (LB) com peso médio de 2,8 g em cada sachê, contendo 1 g de massa de extrato seco de *L. ferrea* (tabela 2). Foi observado que a porcentagem do insumo farmacêutico ativo foi alterada em função da necessidade de aumentar a quantidade de sucralose na formulação, entretanto a massa do extrato na formulação se manteve constante.

Para obter a formulação, foi utilizado o método de granulação por via úmida, metodologia adaptada de acordo com as informações contidas na pesquisa realizada por Lyra (2013), onde primeiramente foram adicionados os promotores da efervescência (ácido cítrico, ácido tartárico e bicarbonato de sódio) e homogeneizou-se. Em seguida, foram adicionados o extrato seco de *L. ferrea* como princípio ativo e o edulcorante sucralose, xylitol ou stévia, e em seguida homogeneizou-se.

Todos os componentes foram previamente pulverizados separadamente e misturados na formulação. A polivinilpirrolidona (PVP) K-30 utilizada como aglutinante, foi dispersa em água destilada e adicionada à mistura. A massa formada foi tamisada em abertura de malha de 850 µm e levada para estufa com fluxo de ar circulante, à temperatura entre 45°C, durante 40 min para secagem e posteriormente calibrada, utilizando uma malha de abertura 500 µm. O granulado obtido foi armazenado em recipiente hermeticamente fechado.

Tabela 2 - Lotes de bancada (LB) do granulado efervescente à base do extrato seco de *Libidibia ferrea*.

COMPO-NENTE	LB I (%)	LB II (%)	LB III (%)	LB IV (%)	LB V (%)	LB VI (%)	LB VII (%)	LB VIII (%)
Extrato <i>L. ferrea</i>	55,10	48,43	51,02	43,86	43,86	43,86	40,32	35,59
Sucralose	19,28	29,06	30,61	26,32	-	-	32,25	28,47
Xylitol	-	-	-	-	26,32	-	-	-
Stévia	-	-	-	-	-	26,32	-	-
Ácido Cítrico	3,58	3,15	2,55	4,39	4,39	4,39	4,03	5,34
Ácido Tartárico	7,16	6,29	5,10	8,77	8,77	8,77	8,09	10,67
Bicarbonato de Sódio	12,12	10,65	8,67	14,91	14,91	14,91	13,70	18,15
PVP K30	2,76	2,42	2,05	1,75	1,75	1,75	1,61	1,78
TOTAL	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Fonte: Dados da pesquisa.

3.5.3 Cápsulas à Base de *Libidibia ferrea*

Foram efetuados cálculos para determinar o tamanho das cápsulas a serem utilizadas, adotando-se a tabela de capacidade média das cápsulas a qual relaciona a densidade e o volume ocupado pelos pós, em função do tamanho e capacidade volumétrica dos invólucros. Posteriormente, foi testada a capacidade da cápsula escolhida. Foram manipulados quatro lotes de bancada (LB) utilizando 50 cápsulas de gelatina dura, tamanho “0”. Os lotes de bancada podem ser observados na tabela 3, onde nota-se que a porcentagem do insumo farmacêutico ativo foi alterada em função da necessidade de aumentar a quantidade diluente na formulação, entretanto a massa do extrato na formulação se manteve constante.

Posteriormente, a determinação do tamanho da cápsula o extrato seco de *L. ferrea* foi pesado para ser encapsulado manualmente, de modo que cada unidade contivesse 0,334 g do princípio ativo. Inicialmente, o extrato seco foi homogeneizado durante cinco minutos com a celulose microcristalina, utilizada como diluente. Em seguida, foram adicionados o estearato de magnésio como lubrificante; dióxido de silício coloidal como deslizante e o glicolato de amido sódico como desintegrante, e homogeneizados por dois minutos um de cada vez. As cápsulas obtidas foram acondicionadas em recipientes hermeticamente fechados.

Tabela 3 - Lotes de bancada (LB) das cápsulas à base do extrato seco de *Libidibia ferrea*.

COMPONENTE	LB I (%)	LB II (%)	LB III (%)	LB IV (%)
Extrato <i>L. ferrea</i>	81,70	71,67	70,17	70,17
Celulose microcristalina 250	17,80	27,83	27,33	28,33
Estearato de Magnésio	-	-	-	1,0
Dióxido de silício coloidal	0,5	0,5	0,5	0,5
Glicolato de amido sódico	-	-	2,0	-
TOTAL	100	100	100	100

Fonte: Dados da pesquisa.

3.5.4 Comprimidos à Base de *Libidibia ferrea*

A escolha dos excipientes foi baseada por meio de testes preliminares. Foram manipulados três lotes de bancada (LB), cada comprimido com 0,334 g do extrato seco de *L. ferrea*. A formulação de cada LB está descrita na tabela 4.

O processo produtivo escolhido foi o de compressão direta. O princípio ativo, extrato seco à base de *L. ferrea* e os excipientes foram pesados e, posteriormente, a mistura foi realizada em saco plástico com mistura manual por 5 minutos para a celulose microcristalina, utilizada como diluente. Em seguida por 2 minutos foram adicionados e homogeneizados a croscarmelose, glicolato de amido sódico ou crospovidona como desintegrante, o dióxido de silício coloidal como deslizante e estearato de magnésio como lubrificante, um de cada vez. Os comprimidos foram obtidos em compressora rotativa de 16 punções (Neuburger, MN-16) com punções circulares de aço inoxidável de 13 mm de diâmetro. E acondicionadas em recipientes hermeticamente fechados.

Tabela 4 - Lotes de bancada (LB) dos comprimidos à base do extrato seco de *Libidibia ferrea*.

COMPONENTE	LB I (%)	LB II (%)	LB III (%)
Extrato <i>L. ferrea</i>	66,80	66,80	66,80
Celulose microcristalina 250	27,00	27,00	27,00
Croscarmelose	3,00	-	-
Glicolato de amido sódico	-	3,00	-
Crospovidona	-	-	3,00
Dióxido de silício coloidal	0,4	0,4	0,4
Estearato de magnésio	2,80	2,80	2,80
TOTAL	100	100	100

Fonte: Dados da pesquisa.

3.6 CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO DAS FORMAS FARMACÊUTICAS DE *Libidibia ferrea*

Para cada forma farmacêutica desenvolvida, foram aplicados os respectivos controles de qualidade, seguindo o que preconiza na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010) como também no Guia de Orientação para Registro de Medicamento Fitoterápico e Registro e Notificação de Produto Tradicional Fitoterápico (BRASIL, 2014). Os testes correspondentes a cada forma farmacêutica encontram-se descritos na tabela 5.

Tabela 5 - Controles de qualidade físico-químicos das formas farmacêuticas à base do extrato seco de *Libidibia ferrea*.

FORMA FARMACÊUTICA			
Solução oral	Granulado efervescente	Cápsulas	Comprimidos
Características organolépticas	Características organolépticas	Peso médio do conteúdo	Peso médio
Determinação de densidade	Características reológicas	Desintegração	Dureza
Determinação de pH	Determinação de Densidade Aparente e Compactada	Dissolução	Friabilidade
Determinação do teor de taninos	Determinação de pH	Determinação do teor de taninos	Desintegração
	Determinação de Umidade		Dissolução
	Desagregação e ponto de efervescência		Determinação do teor de taninos
	Análise de porosidade		
	Determinação do teor de taninos		

Fonte: AMORIM et al, 2008; BRASIL 2010; BRASIL 2014.

3.6.1 Controle de Qualidade Físico-Químico da Solução Oral à Base de *Libidibia ferrea*

3.6.1.1 Características Organolépticas

Para determinação das características organolépticas da solução oral, foram analisados o odor, cor e sabor da formulação final.

3.6.1.2 Determinação de Densidade

A densidade da solução oral foi determinada conforme metodologia descrita no subitem 3.2.3.

3.6.1.3 Determinação de pH

A determinação de pH da solução oral foi realizada conforme metodologia descrita no subitem 3.2.2.

3.6.1.4 Determinação do Teor de Taninos

A determinação do teor de taninos na solução oral foi realizada conforme metodologia descrita no subitem 3.3.4.

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

3.6.2.1 Características Organolépticas

Para determinação das características organolépticas do granulado efervescente solubilizados em água destilada, foram analisados o odor, cor e sabor da formulação final.

3.6.2.2 Características Reológicas

A análise das características reológicas do granulado efervescente, como a determinação do ângulo de repouso e tempo de escoamento, assim como as determinações das densidades aparente e de compactação (Fator de Hausner, Índice de Carr, Índice de Densificação), foi realizada conforme metodologia descrita no subitem 3.3.5.

3.6.2.3 Determinação de Densidade

A densidade do granulado efervescente solubilizados em água foi determinada conforme metodologia descrita no subitem 3.2.3.

3.6.2.4 Determinação de pH

A determinação de pH do granulado efervescente solubilizados em água destilada foi realizada conforme metodologia descrita no subitem 3.2.2.

3.6.2.5 Determinação de Umidade

A umidade do granulado efervescente foi determinada pelo método de perda por dessecação conforme metodologia descrita no subitem 3.3.2.

3.6.2.6 Desagregação e Ponto de Efervescência

Por não conter dados específicos na literatura para *L. ferrea*, foi realizada uma adaptação da metodologia proposta pela Farmacopeia Europeia 9 (2017). Em que foi observado quanto de água seria suficiente para promover completa dissolução do granulado efervescente.

3.6.2.7 Análise de Porosidade

As análises da área superficial e porosidade das partículas do granulado efervescente foram determinadas conforme metodologia prescrita no subitem 3.3.6.

3.6.2.8 Determinação do Teor de Taninos

A determinação do teor de taninos no granulado efervescente foi realizada conforme metodologia descrita no subitem 3.3.4.

3.6.3 Controle de Qualidade Físico-Químico das Cápsulas à Base de *Libidibia ferrea*

3.6.3.1 Determinação de Peso Médio do Conteúdo

Para realização do peso médio do conteúdo das cápsulas, foram pesadas individualmente 10 unidades cheias. Em seguida, foram subtraídos os pesos das cápsulas vazias e calculou-se o peso médio. A faixa de tolerância para cápsulas é de $\pm 7,5\%$ (BRASIL, 2010).

3.6.3.2 Teste de Desintegração

O teste de desintegração das cápsulas foi realizado utilizando o desintegrador (Nova Ética®), contendo três cestas. Foram colocadas 06 cápsulas em cada um dos seis tubos da cesta, empregando como meio de imersão, água destilada, $37 \pm 1^\circ\text{C}$. O tempo especificado pela Farmacopeia Brasileira (2010) para cápsulas duras estarem completamente desintegradas é de 45 minutos.

3.6.3.3 Teste de Dissolução

Para o teste de dissolução das cápsulas foi utilizado o aparelho de dissolução (Varian®), realizado conforme condições descritas na Farmacopeia Brasileira (2010). Foi empregado como meio de dissolução, 900 mL de água destilada. Foram utilizadas três cubas, que foram mantidas com o meio a $37,0 \pm 1^\circ\text{C}$, por 60 minutos.

Para quantificação do princípio ativo, foi realizada a determinação do teor de taninos conforme metodologia descrita no subitem 3.3.4.

3.6.3.4 Determinação do Teor de Taninos

A determinação do teor de taninos nas cápsulas foi realizada conforme metodologia descrita no subitem 3.3.4.

3.6.4 Controle de Qualidade Físico-Químico dos Comprimidos à Base de *Libidibia ferrea*

3.6.4.1 Determinação de Peso Médio

Para determinação do peso médio dos comprimidos, foram pesados, individualmente, 10 comprimidos e determinado o peso médio, aceitando como limite de variação de $\pm 5,0\%$ (BRASIL, 2010).

3.6.4.2 Teste de Dureza

Para realização do teste de dureza foi utilizado o durômetro adaptado da Varian®, e 10 comprimidos foram submetidos a uma força necessária para esmagamento ou ruptura sob pressão radial. A força foi medida em kgf/cm² e o resultado foi expresso como a média dos valores obtidos nas determinações (BRASIL, 2010).

3.6.4.3 Teste de Desintegração

O teste de desintegração dos comprimidos foi realizado utilizando o desintegrador (Nova Ética®), contendo três cestas. Foram colocados 06 comprimidos em cada um dos seis tubos da cesta, empregando como meio de imersão, água destilada, $37 \pm 1^\circ\text{C}$. O tempo especificado pela Farmacopeia Brasileira (2010) para comprimidos não revestidos estarem completamente desintegradas é de 30 minutos.

3.6.4.4 Teste de Dissolução

Para o teste de dissolução dos comprimidos foi utilizado o aparelho de dissolução (Varian®), realizado conforme condições descritas na Farmacopeia Brasileira (2010). Foi empregado como meio de dissolução, 900 mL de água destilada. Foram utilizadas três cubas, que foram mantidas com o meio a $37,0 \pm 1^\circ\text{C}$, por 60 minutos.

Para quantificação do princípio ativo, foi realizada a determinação do teor de taninos conforme metodologia descrita no subitem 3.3.4.

3.6.4.5 Determinação do Teor de Taninos

A determinação do teor de taninos nos comprimidos foi realizada conforme metodologia descrita no subitem 3.3.4.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DA MATÉRIA-PRIMA VEGETAL

4.1.1 Matéria-Prima Vegetal

Foram coletadas 8 kg de cascas de *L. ferrea* (figura 2). Após secagem, a perda de água foi de 8,75%. O processo de moagem apresentou um rendimento 95,89%, onde ao final do processo foi obtido cerca de 7 kg de matéria-prima bruta pulverizada (figura 3). E consequentemente um rendimento de aproximado de 87,50% da planta seca pulverizada em relação a planta fresca. As características macroscópicas da droga vegetal estão descritas na tabela 6 abaixo.

Figura 2 - Cascas de *Libidibia ferrea*.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 6 - Características macroscópicas da matéria-prima vegetal *Libidibia ferrea*.

Parâmetros	Resultados obtidos
Textura	Pó intermediário
Cor	Amarronzada
Odor	Característico da matéria-prima vegetal

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 3 - Material pulverizado das cascas de *Libidibia ferrea*.



Fonte: Dados da pesquisa.

4.1.2 Caracterização da Matéria-Prima Vegetal

4.1.2.1 Determinação da Granulometria dos Pós

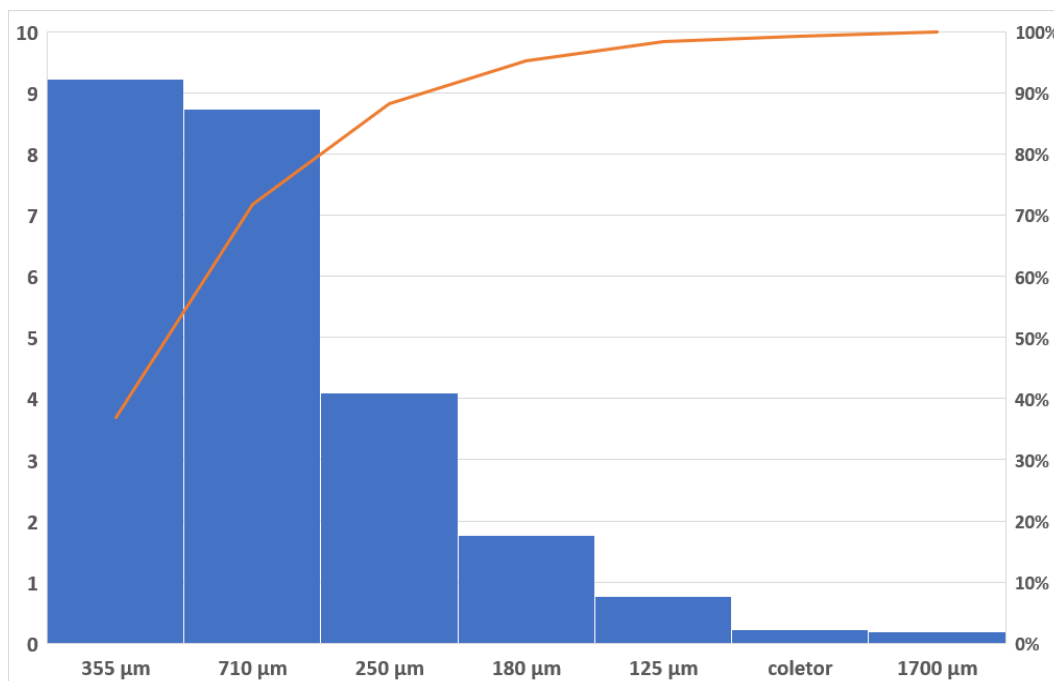
O pó resultante da moagem dos caules da planta foi submetido à análise granulométrica a fim de obter dados quantitativos sobre o tamanho médio e a distribuição de tamanho do material vegetal utilizado. Os resultados obtidos a partir da análise granulométrica estão representados pelas porcentagens de pó de *L. ferrea* retidos, na tabela 7, e distribuição do tamanho das partículas após na figura 4.

Tabela 7 - Porcentagens de retenção do pó de *Libidibia ferrea*.

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.

Figura 4 - Distribuição granulométrica do pó de *Libidibia ferrea*.



Fonte: Dados da pesquisa.

Foi observado que as partículas do material vegetal se apresentaram predominantemente entre os tamanhos 355 e 710 µm. Ao comparar esses resultados com o que preconiza na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010), observa-se que o pó é classificado como pó grosso quando as partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha de 1700 µm e, no máximo, 40 % pelo tamis com abertura nominal de malha de 355 µm. As partículas da planta não passaram em sua totalidade pelo tamis de abertura de malha de 1,70 mm onde apresentou um percentual de retenção de 0,77 %. Entretanto, ao se comparar os resultados com a Farmacopeia da USP (2014), observa-se que o pó é considerado grosso quando a menor abertura do tamis através do qual passam 50 % ou mais das partículas do pó fica entre 355 e 1000 µm.

Sendo assim, seguindo os critérios farmacopeicos apresentados, o resultado do ensaio de determinação granulométrica classificou o pó da matéria-prima vegetal de *L. ferrea* como pó grosso. A variação da granulometria observada se assemelha a encontrada por Costa (2012), em que a análise granulométrica das amostras demonstrou que mais de 20% das partículas apresentaram granulometria acima de 1000 µm, com diâmetro médio de partículas em torno de 850 µm.

Esta determinação é de extrema relevância, uma vez que o tamanho de partícula da droga vegetal pode interferir na sua identificação macroscópica, na conservação química e microbiológica assim como na obtenção de soluções extrativas, principalmente na velocidade de dissolução dos ativos presentes na droga vegetal (BACCARIN et al., 2009).

4.1.2.2 Determinação de Umidade

A perda por dessecação da matéria-prima vegetal representa um indicativo do teor de substâncias voláteis no vegetal e, indiretamente da umidade residual. A média do valor obtido da perda por dessecação das cascas de *L. ferrea* foi de $8,15 \pm 0,156\%$, apresentando-se dentro dos limites preconizados pelo Segundo Suplemento da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2017) para *L. ferrea* onde o resultado deve ser no máximo 13 %. O resultado observado difere do que encontrado por Frasson (2003) que foi de 5,54%, em amostra coletada em Santa Maria, RS, entretanto corrobora com o estudo de Costa (2012) em que ao analisar os teores de umidade de *L. ferrea* coletadas em diferentes locais, foram encontrados valores de perda por dessecação de $8,48 \pm 0,20\%$; $8,29 \pm 0,11\%$; $8,70 \pm 0,05\%$; $10,57 \pm 0,02\%$. Diferenças apresentadas em trabalhos na literatura geralmente são relacionadas às sazonalidades e localização da coleta da planta, em que pode apresentar diferentes distribuição de água e seiva nas diferentes partes da planta (SEBANEK et al., 1992).

A determinação de umidade através do método de perda por dessecação é importante para o controle de qualidade microbiológico, no que diz respeito a qualidade da sua preparação e garantia de conservação, pois um excesso de água na droga vegetal favorece o crescimento de fungos e bactérias, podendo também levar à hidrólise de seus constituintes (SHARAPIN, 2000).

4.1.2.3 Determinação de Cinzas Totais

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010) as cinzas totais incluem cinzas fisiológicas e cinzas não fisiológicas. O valor encontrado na droga vegetal foi de $8,38 \pm 0,022\%$, diferentemente do encontrado por Frasson e colaboradores (2003) que foi de 5,31 %, porém, ao comparar com os resultados das

amostras de *L. ferrea* diferentes locais, no estudo de Costa (2012) onde apresentaram os valores de cinzas totais de $5,37 \pm 0,09\%$; $5,83 \pm 0,09\%$; $8,08 \pm 0,96\%$; $7,48 \pm 0,87\%$, é possível observar que não há um valor constante que funcione como um comparativo de qualidade da droga vegetal na literatura. O valor obtido no trabalho se encontra ligeiramente acima do valor recomendado no Segundo Suplemento da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2017) para *L. ferrea*, onde recomenda para cinzas totais o máximo de 8 %. Essas diferenças de percentuais podem ser justificadas pelas diferenças de distribuição de água e seiva e constituições nas diferentes partes da planta, como também devido a diferenças sazonais, localização da coleta e formas de preparo das amostras do material vegetal (SEBANEK et al., 1992).

A determinação de cinzas totais é realizada a fim de estabelecer a quantidade de substâncias residuais não voláteis, obtidas por incineração, e representa a soma de material inorgânico integrante da espécie com as substâncias aderentes de origem terrosa (BRAGA et al., 2007; SIMÕES et al., 2017). Dentro os constituintes ou contaminantes obtidos por incineração, destacam-se carbonos, cloretos e diversos tipos de óxidos (COSTA, 2001). Essa informação pode detectar ou prevenir a adulteração ou contaminação por impurezas inorgânicas não voláteis que podem estar presentes na matéria-prima vegetal (FARIAS, 2004).

Segundo a Sociedade Brasileira de Farmacognosia, a determinação de cinzas totais visa estabelecer o percentual de componentes de natureza inorgânica, representados por carbonatos, cloretos e óxidos de: silício, magnésio, alumínio, cálcio, ferro, potássio e sódio. Esses componentes são intrínsecos ao material vegetal e são substâncias não voláteis. As cinzas totais também incluem substâncias não fisiológicas que podem ser areia, pedra, gesso e terra aderente à superfície do material vegetal. Determinar o teor de cinzas totais é importante para estabelecer o limite máximo aceitável de componente inorgânico intrínseco que pode estar presente na droga vegetal sem ser prejudicial à saúde que, se excedido, determina a reprovação do produto (SBFGNOSIA 2009; BRASIL, 2010).

4.2 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DA SOLUÇÃO AQUOSA DE *Libidibia ferrea*

4.2.1 Obtenção da Solução Extrativa

O extrato aquoso (figura 5) após processo de extração a quente em água destilada apresentou um rendimento de 90%.

Figura 5 - Extrato aquoso das cascas de *Libidibia ferrea*.



Fonte: Dados da pesquisa.

4.2.2 Determinação da Densidade Relativa

O valor obtido para a densidade relativa do extrato aquoso de *L. ferrea* foi 1,002 g/mL. Corroborando com COSTA (2012), onde o valor da densidade relativa para, o extrato aquoso de *L. ferrea* na proporção de 7,5:100 (m/v) foi 1,007 g/mL. O valor de densidade próximo ao da água é esperado, uma vez que a mesma foi utilizada como solvente extrator.

4.2.3 Determinação do pH

O valor obtido para o pH da solução extrativa foi $5,56 \pm 0,03$ possuindo assim natureza ácida. A determinação de pH é um parâmetro fundamental para caracterização de solução extrativa, pois atua como sensor da estabilidade, uma vez que é sinalizador de prováveis alterações químicas que possam estar ocorrendo no meio extrativo, em relação à droga ou até mesmo à água presente (LONGHINIL, 2007).

4.2.4 Determinação da Porcentagem de Resíduo Seco

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

O valor do resíduo seco é um parâmetro que pode ser empregado como medida para avaliação da eficiência de extração do solvente e corresponde aos sólidos totais que estão presentes no extrato.

No caso da preparação de extratos secos, este parâmetro é empregado também para o cálculo das concentrações de adjuvantes a serem empregados na secagem (LIMA, 2004). De acordo com o resultado obtido, a solução extrativa apresenta um baixo teor de sólidos solúveis, o que pode significar baixo rendimento na operação de secagem, esse valor foi o mesmo já encontrado em estudos anteriores desenvolvidos por Costa (2012).

4.3 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO EXTRATO SECO DE *Libidibia ferrea*

4.3.1 Obtenção do Extrato Seco

O extrato seco obtido por liofilização (figura 5) apresentou coloração amarronzada como a matéria-prima vegetal, pouco denso e brilhoso. Foi armazenado em frascos âmbar, hermeticamente fechados. O rendimento de secagem ficou em torno de 20 %.

Figura 6 - Extrato seco das cascas de *Libidibia ferrea* obtido por liofilização.



Fonte: Dados da pesquisa.

4.3.2 Determinação da Umidade Residual

A determinação da umidade residual é um parâmetro de fundamental importância no que diz respeito ao desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas, uma vez que possui a capacidade de interferir na estabilidade química e microbiológica da preparação, como também nas propriedades físicas do extrato seco, como a distribuição granulométrica e propriedades de escoamento do pó (SOUZA, 2003).

O resultado obtido da determinação de umidade residual do extrato seco foi de $6,62 \pm 0,56\%$ corroborando com os obtidos por Costa (2001), que obteve o valor de $6,67 \pm 0,26\%$. Entretanto, de acordo com o Segundo Suplemento da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2017) para *L. ferrea*, a umidade residual deve ser no máximo de 5%, podendo-se concluir que não apresentou uma secagem satisfatória ou o armazenamento foi inadequado, necessitando assim de otimização.

4.3.3 Prospecção Fitoquímica

Na tabela 8, encontra-se o resultado obtido para a prospecção fitoquímica do extrato seco de *L. ferrea*, demonstrando que todos os metabólitos contidos na

matéria-prima vegetal continuam presentes no extrato seco, podendo assim considerar que não houve influência negativa da operação de secagem. Foi confirmada a presença de açúcares redutores, flavonoides, triterpenos, esteroides, taninos hidrolisáveis e taninos condensados, e a ausência de alcaloides e cumarinas. A presença de saponinas (figura 6) foi confirmada pelo teste de espumas (COSTA, 2001).

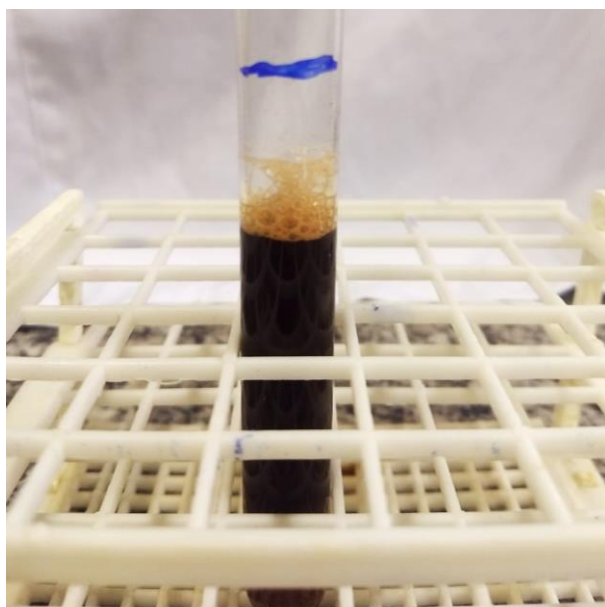
Tabela 8 - Análise fitoquímica da droga vegetal e extrato seco de *Libidibia ferrea*.

Metabólitos	Amostra	
	Droga vegetal <i>L. ferrea</i>	Extrato seco de <i>L. ferrea</i>
Alcaloides	-	-
Açúcares redutores	+	+
Cumarinas	-	-
Saponinas	+	+
Flavonoides	+	+
Tterpenos/Esteroides	+	+
Taninos hidrolisáveis	+	+
Taninos condensados	+	+

(-) Ausência; (+) Presença

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 7 - Teste de espumas positivo realizado nas amostras de *Libidibia ferrea*.



Fonte: Dados da pesquisa.

UEDA 2002; GONZALEZ 2004 e ARAÚJO 2014 encontraram na casca de *L. ferrea* predominância de taninos hidrolisáveis e condensados e traços de saponinas, alcaloides e glicosídeos cardiotônicos foram detectados. Em estudos de outras partes da planta foram encontrados diversos compostos secundários, como taninos condensados e hidrolisáveis, cumarinas, flavonoides, saponinas e esteroides.

Os taninos condensados (catequinas) e hidrolisáveis (ácido gálico e ácido elágico) foram considerados os principais compostos do extrato aquoso da casca do caule da *L. ferrea* (VASCONCELOS, 2011) e a eles foi sugerida a responsabilidade na ação antidiabética do extrato (BALBACHAS, 1988; CARVALHO, 1993; UEDA et al., 2001; VASCONCELOS 2011). Portanto, foi o composto escolhido como insumo farmacêutico ativo.

4.3.4 Determinação do Teor de Taninos

Foi encontrado no extrato seco das cascas de *L. ferrea* um total de 370,14 mg Equivalente de Ácido Gálico por grama de extrato (EAG/g), resultado que comprova o alto teor de taninos, composto secundário relacionado com a atividade antihiperglicemiante, conforme visto na literatura. Segundo Neri (2016), plantas classificadas como ricas em taninos apresentam valores correspondentes ao encontrado na pesquisa.

4.3.5 Análise da Área Superficial e Tamanho de Poros das Partículas

Os resultados dos parâmetros avaliados pelo ensaio de adsorção de nitrogênio estão demonstrados na tabela 9. De acordo com a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), os poros do extrato seco de *L. ferrea* podem ser classificados como mesoporos, uma vez que apresentam poros de largura interna entre 2 nm e 50 nm (20 Å e 500 Å) (NERY, 2008).

Tabela 9 - Análise da área superficial e tamanho de poros do extrato seco de *Libidibia ferrea*.

Parâmetros	Valores
Área superficial BET	2,3399 m ² /g
Volume de poro	0,0064 cm ³ /g
Diâmetro de poro	142,8590 Å

Fonte: Dados da pesquisa.

As determinações de área superficial e porosidade são fundamentais para os estudos de pré-formulação de uma forma farmacêutica. Pode-se concluir que o extrato apresenta um elevado tamanho de partícula porosa que confere uma boa solubilidade por facilitar a penetração de líquidos (PORTE, LEÃO & PORTE, 2011; SANTOS, 2013).

4.3.6 Comportamento Reológico

Na determinação das propriedades reológicas do extrato seco de *L. ferrea*, não foi possível obter resultados nas análises de ângulo de repouso e tempo de escoamento, uma vez que o extrato apresentou alta higroscopicidade e ausência de fluidez, como pode ser observado na figura 8. O tempo de escoamento tendeu ao infinito e o ângulo de repouso não foi determinado, possivelmente apresentando um valor superior a 30°, o que resulta em propriedades de fluxo deficientes (CHAVES et al., 2009). Determinações insatisfatórias desses fatores são esperadas ao se tratar de extratos vegetais secos (CHAVES et al., 2009).

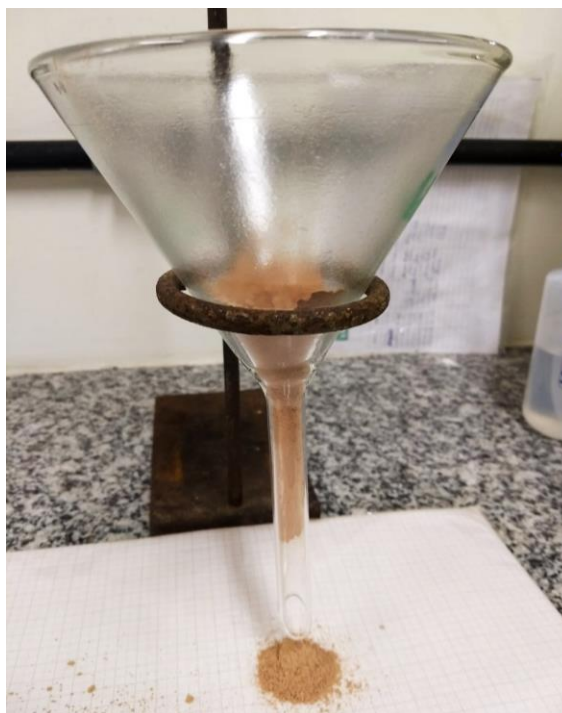
Em relação ao fator de Hausner e índice de densificação, os resultados apresentados pelo extrato de *L. ferrea* para esses parâmetros indicam que o pó apresenta propriedades de empacotamento mais estável e essa característica dificulta a capacidade de escoamento. Dessa forma, há a necessidade de excipientes para incrementação de suas propriedades de fluxo como diluentes e lubrificantes (tabela 10).

Tabela 10 - Análise do comportamento reológico do extrato seco de *Libidibia ferrea*.

Propriedades	Especificações	Resultados
Densidade aparente	-	0,23 g/mL
Densidade compactada	-	0,45 g/mL
Fator de Hausner	< 1,25	1,95
Índice de Carr	5-15%	48,79 %
Índice de densificação	< 20mL	21 mL
Ângulo de repouso	< 30°	Não obteve escoamento
Tempo de escoamento	< 10 s	Infinito

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 8 - Análise do ângulo de repouso e tempo de escoamento do extrato seco de *Libidibia ferrea*.



Fonte: Dados da pesquisa.

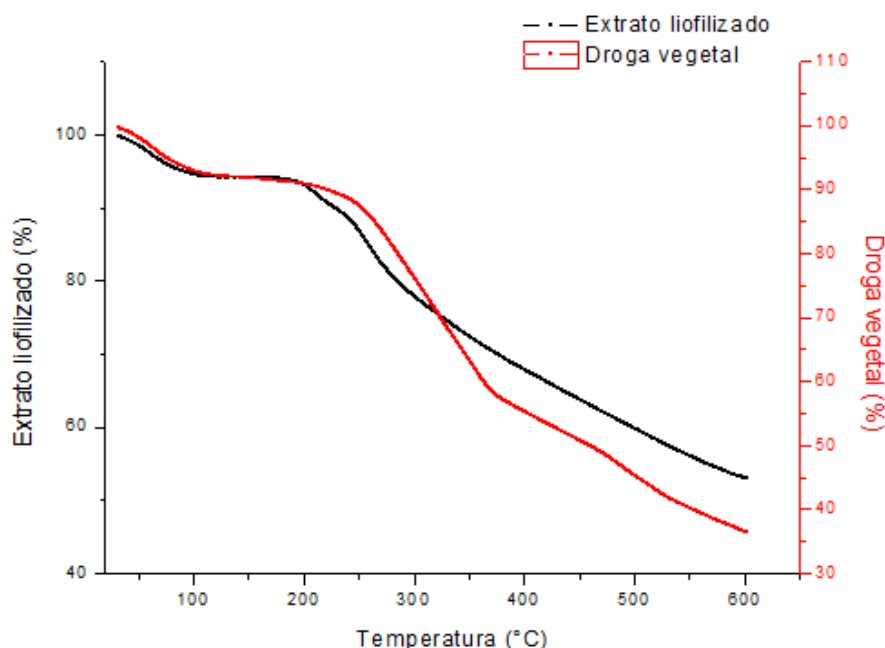
O ângulo de repouso é um indicativo das propriedades de empacotamento, uma vez que, à medida que o pó escoe, obtém-se características sobre seu comportamento. Ao agregar essa determinação a aferição do tempo de escoamento, pode-se analisar o fluxo de pós que representa um fator fundamental nas formulações farmacêuticas sólidas (CHAVES et al., 2009).

Os valores das densidades aparente e compactada, do fator de Housner e índice de Carr representam as condições de atrito, coesividade e de interação da umidade existentes no pó. O índice de densificação avalia o comportamento dinâmico das partículas (VOIGT, 2005). Sendo assim, esses parâmetros são indicativos de estabilidade de empacotamento e classificação das características reológicas do material estudado.

4.3.7 Caracterização Térmica da Droga Vegetal e Extrato Seco Liofilizado

As curvas de termogravimetria (TG) da droga vegetal de *L. ferrea* e do extrato seco podem ser observadas na figura 9.

Figura 9 - Curva de termogravimetria (TG) da droga vegetal e extrato seco de *Libidibia ferrea*.



Fonte: Dados da pesquisa.

A droga vegetal apresenta um primeiro evento de perda de água na faixa de 22-80° C ($\Delta m = 6,5\%$), e a decomposição térmica se inicia em 260°C com o percentual de perda de massa total de 22% até a temperatura final da análise de 600°C. Em relação a análise térmica do extrato liofilizado de *L. ferrea*, foi observado inicialmente um perfil térmico semelhante, onde foi notado o evento de perda de água até 100°C ($\Delta m = 3,2\%$), mostrando assim resquícios de umidade após o processo de secagem. Já a decomposição térmica apresentou dois eventos degradativos, o primeiro na faixa de 121 e 268°C e o segundo entre 288 e 408°C, podendo ser observados pelos declives da curva de TG, com o percentual de perda de massa de 10,72% e 25,87% respectivamente.

O primeiro evento de degradação do extrato seco mostrou-se antecipado quando comparado ao início da degradação da droga vegetal, o que pode ser relacionado a menor quantidade de água contida no extrato seco em comparação com a droga vegetal.

Os resultados apresentados a partir da análise térmica da droga vegetal e do extrato seco de *L. ferrea* são fundamentais para o controle de temperatura durante o processo de produção de formas farmacêuticas sólidas e armazenamento do material vegetal.

4.3.8 Toxicidade aguda (DL₅₀)

A administração de uma dose de 2000 mg/kg teve como resultado a produção de sinais clínicos nos primeiros 30 minutos de observação, conforme demonstrado na tabela 11.

Tabela 11 - Principais reações comportamentais relacionadas a dose administrada na avaliação da toxicidade aguda do extrato seco de *Libidibia ferrea*.

Ações/Parâmetros	Grupo controle	Extrato seco (2000mg/kg)
ESTIMULANTES DO SNC		
Hiperatividade	++	++
Agressividade	++	+++
Piloereção	+	+
Movimento de vibrissas	++	+
Movimento circular	+	++
Movimento estereotipado	+++	+
Ereção de cauda	++	++
Movimento pavilhão auricular	+	+
Postura em garra	+++	++
DEPRESSORES DO SNC		
Abaixamento das patas do trem posterior	++	+++
SNA		
Defecação aumentada	-	+
Diurese	+	+
Distensão abdominal	+	+
Espasmos musculares	+	++
Reação de fuga	++	+++
Libido	+	++
OUTROS COMPORTAMENTOS		
Autolimpeza	+	+++
Levantar	+	++
Sacudir a cabeça	+	+
Óbitos	0	0

(-) Ausência; (+) Presença leve; (++) Presença moderada; (+++) Presença Acentuada

Fonte: Adaptada de Malone (1977); Cruz et al (2017).

De acordo com os dados desta tabela pode-se observar que os efeitos mais acentuados foram os estimulantes do sistema nervoso central, tais como

agressividade, movimentos circulares, ereção de cauda, dentre outros. Além desses sinais citados, houve também alguns sinais depressores do sistema nervoso central, como abaixamento das patas posteriores, alterações no sistema nervoso autônomo como diurese e reação de fuga e outros comportamentos como autolimpeza. Não houve óbito de nenhum animal do grupo tratado como também do grupo controle durante todo o período do experimento.

Na tabela 12, estão os resultados referentes ao ganho de peso e consumos de água e alimento pelos camundongos durante o experimento.

Tabela 12 - Ganho de peso e hábitos fisiológicos (consumo de água/ração) nos animais tratados com o extrato seco de *Libidibia ferrea*, em ensaio de toxicidade aguda.

Grupos	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Diferença de peso (g)	Consumo de água (mL)	Consumo de ração (g)
Controle	30,00 ± 2,00	33,33 ± 1,53	3,44 ± 2,18	45,00 ± 5,80	20,21 ± 3,07
2000mg/kg	29,00 ± 1,00	32,67 ± 1,53	3,67 ± 1,58	42,36 ± 5,30	19,14 ± 2,85

Fonte: Dados da pesquisa.

Os valores estão expressos como média ± d.p. Análise de variância de uma via (ANOVA) seguido por Newman-Keuls (n=3)

É possível observar que o extrato seco não induziu alteração de peso nos camundongos, como também não promoveu alterações nos consumos de água e alimento, uma vez que os valores observados não apresentaram diferença estatística aos obtidos no grupo controle.

A investigação da toxicidade aguda é uma metodologia amplamente utilizada para identificar e classificar substâncias quanto à sua capacidade de causar danos agudos a organismos vivos, em altas doses, especialmente lesões anátomo-patológicas e letais, e pode oferecer assistência para estabelecer parâmetros de segurança junto com outros dados de toxicidade para a saúde humana (NASCIMENTO et al, 2016; CRUZ et al, 2017).

Apesar de ter sido identificadas reações comportamentais nos camundongos tratados com o extrato seco de *L. ferrea* nos primeiros 30 minutos de observação, não foram diferentes dos que ocorreram nos animais do grupo controle, sendo assim, é possível concluir que os sinais clínicos observados não foram decorrentes da administração do extrato seco.

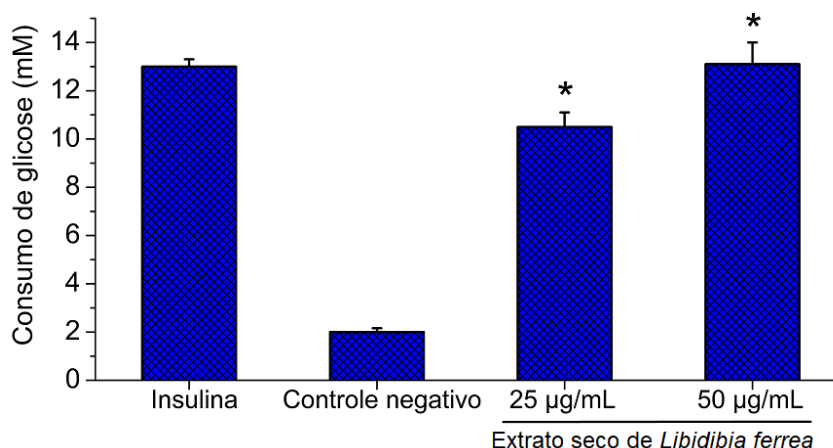
Diante de todos os resultados observados e de acordo com a OECD (2001) a concentração utilizada foi considerada segura (categoria 5) com DL_{50} estimada superior a 2000 mg/kg. O extrato aquoso de *L. ferrea* não foi considerado tóxico por via oral em camundongos usando uma dose única aguda, corroborando assim para o uso popular desse tipo de extrato.

Conforme visto em outros trabalhos como Cavalheiro et al (2009); Lima et al (2011); Freitas et al (2012); Pereira (2012); Hassan (2015) em que não foram observados quaisquer sinais de toxicidade aguda nos animais experimentados.

4.3.9 Consumo de Glicose *in vitro* do Extrato Seco de *Libidibia ferrea*

Foi determinado o efeito do extrato seco de *L. ferrea* no consumo de glicose em adipócitos 3T3-L1 pelo método da glicose oxidase, os resultados são mostrados na figura 10.

Figura 10 - Gráfico do consumo de glicose pelo extrato seco de *Libidibia ferrea* nas concentrações de 25 e 50 $\mu\text{g/mL}$.



Os valores estão expressos como média $\pm$ d.p. Análise de variância de uma via (ANOVA) seguido por Tukey.

Fonte: Dados da pesquisa.

Pode ser observado no grupo controle negativo que a quantidade de consumo de glicose diminuiu significativamente com a dexametasona e aumentou com a insulina, demonstrando que o modelo celular de resistência à insulina foi bem-sucedido, conforme esperado.

O extrato seco de *L. ferrea* nas concentrações analisadas, aumentou a capacidade de consumo de glicose das células de gordura, corroborando assim com o efeito antidiabético observado na literatura.

4.4 OBTENÇÃO DAS FORMAS FARMACÊUTICAS À BASE DO EXTRATO SECO DE *Libidibia ferrea*

As diversas formas farmacêuticas existentes são selecionadas por inúmeros fatores como a facilidade de administração, comodidade e segurança. Em relação aos fitoterápicos, as formas farmacêuticas de origem vegetal, por se tratar de produtos com uma complexidade química significativa, o profissional farmacêutico deve manipular formulações contendo extratos padronizados e de qualidade para obter produtos com segurança da concentração das substâncias ativas e da disponibilidade dessas no organismo.

Levando-se em consideração as individualidades do grupo de pessoas acometidas pela síndrome diabetes *mellitus*, procurou-se diversificar as opções de alternativas de tratamento, sendo assim, foram selecionadas as seguintes formas farmacêuticas: solução oral, granulado efervescente, cápsulas e comprimidos.

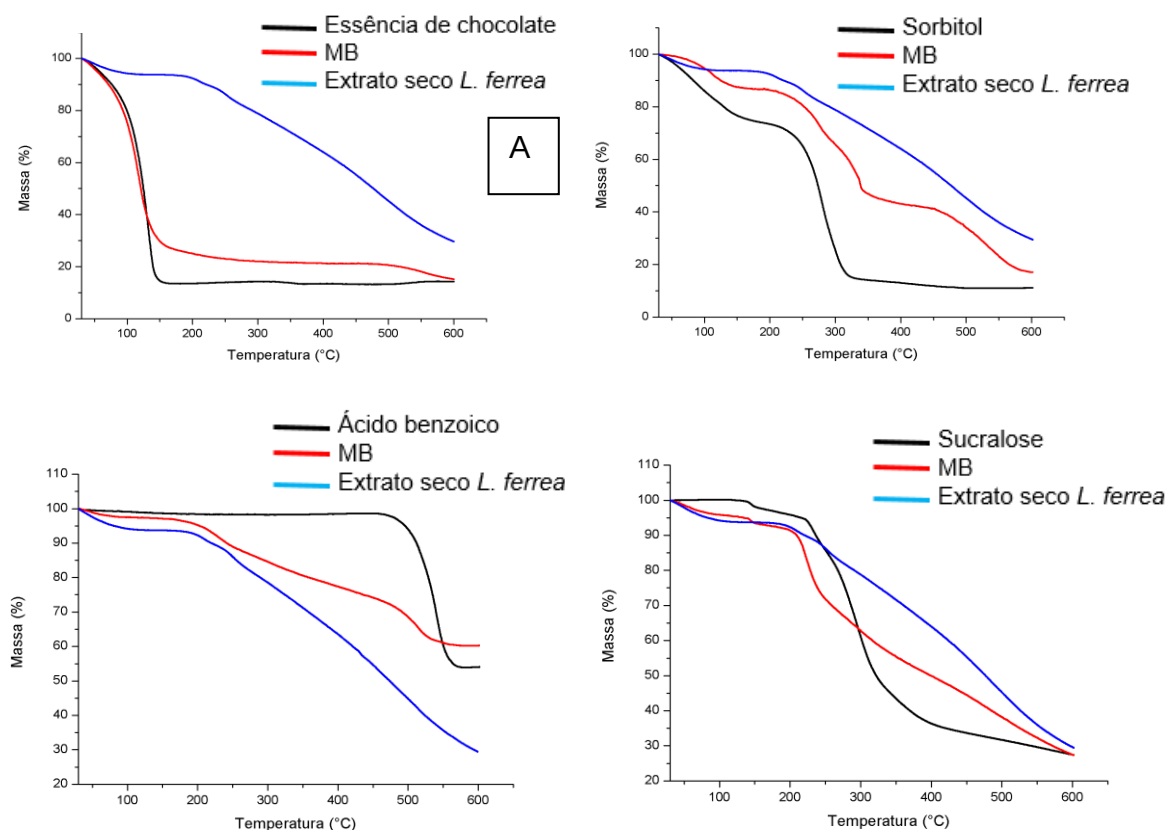
4.4.1 Desenvolvimento Tecnológico de Solução Oral à Base do Extrato Seco de *Libidibia ferrea*

4.4.1.1 Estudo de compatibilidade do extrato seco de *Libidibia ferrea* e excipientes

Na figura 11 mostram as curvas de termogravimetria (TG) do estudo de compatibilidade entre o extrato seco de *L. ferrea* e excipientes selecionados para a formulação da solução oral. Pode-se observar uma possível interação do extrato seco com a essência de chocolate, demonstrado no gráfico A da figura.

Entretanto, essa alteração representa uma solubilização do extrato seco pelo excipiente. A curva de análise térmica da mistura binária do extrato seco de *L. ferrea* com a essência de chocolate apresentou-se semelhante à do excipiente isolado, que é líquido, e, a perda de massa da mistura foi inferior à do excipiente isolado ($\Delta m = 73,62\%$), indicando assim, que o extrato seco foi solubilizado pela essência impedindo de analisar a interação extrato-excipiente de forma eficiente.

Figura 11 - Gráficos das análises termogravimétricas (TG) do extrato seco de *Libidibia ferrea*, excipientes e misturas binárias para formulação da solução oral.



Legenda: MB-Mistura Binária.

Fonte: Dados da pesquisa.

Estão representados na tabela 13 as temperaturas e percentuais de perdas de massa dos primeiros eventos térmicos do extrato seco de *L. ferrea* e das misturas binárias do mesmo com os excipientes da solução oral.

Tabela 13 - Percentual de perda de massa do extrato seco à base de *Libidibia ferrea* e misturas binárias com excipientes da solução oral.

Componentes	Intervalo de temperatura (°C)	Perda de massa (%)
Extrato seco <i>L. ferrea</i>	121,34 - 268,62	10,72
MB - essência + <i>L. ferrea</i>	111,57 - 129,40	54,47
MB - sorbitol + <i>L. ferrea</i>	266,23 - 341,27	30,06
MB – ácido benzoico + <i>L. ferrea</i>	189,00 - 242,53	10,18
MB - sucralose + <i>L. ferrea</i>	220,76 - 233,95	20,02

Legenda: MB-Mistura Binária.

Fonte: Dados da pesquisa.

Nesse estudo, pode-se verificar que não houve interação entre o extrato seco de *L. ferrea* com a maioria dos excipientes selecionados para a solução oral, uma vez que as curvas das misturas binárias apresentaram perdas de massa em temperaturas iguais ou superiores à da perda de massa do extrato seco isolado.

4.4.1.2 Obtenção de Solução Oral à Base do Extrato Seco de *Libidibia ferrea*

Foram manipulados seis lotes de bancada contendo 0,500 g do extrato seco de *L. ferrea* em cada dose, para administração duas vezes ao dia, a fim de obter a quantidade diária estabelecida no estudo pré-clínico de Souza et al. (2009), que estabeleceu uma dose de 200 mg/kg para estudos em animais e, posteriormente calculada a transposição de doses para humanos, onde estabeleceu-se uma dose de 1 g/70kg/dia (FDA, 2005). Os lotes de bancada que apresentaram um volume de dose final de 15 mL demonstraram uma melhor palatabilidade.

A solução oral pode ser observada na figura 12.

Figura 12 - Solução oral à base do extrato seco de *Libidibia ferrea*.



Fonte: Dados da pesquisa.

Dentre os lotes de bancada formulados nenhum demonstrou problemas quanto à solubilidade, e o que apresentou sabor mais agradável foi o LB VI. A composição final do lote de bancada selecionado pode ser observada na tabela 14.

Tabela 14 - Lote de bancada VI da solução oral à base de *Libidibia ferrea*.

COMPONENTES	%	g
Extrato seco de <i>L. ferrea</i>	3,330	5,000
Sorbitol 70%	30,000	45,000
Ácido benzoico	0,500	0,750
Sucralose	0,800	1,200
Essência de chocolate	0,100	0,150 mL
Água purificada	q.s.p.	150mL

Fonte: Dados da pesquisa.

4.4.1.3 Controle de Qualidade Físico-Químico da Solução Oral de *Libidibia ferrea*

Na tabela 15, encontram-se os resultados do controle de qualidade físico-químico de cada dose (15mL) da solução oral de *L. ferrea*.

Tabela 15 - Controle de qualidade físico-químico da solução oral à base do extrato seco de *Libidibia ferrea*.

Parâmetros	Especificações	Resultados
Características organolépticas	Cor, odor e sabor semelhantes ao extrato e excipientes.	Cor: marrom Odor: adocicado Sabor: adstringente
Densidade	Semelhante à da água	1,13 g/mL
pH	Ácido	5,84
Determinação do teor de taninos	370,14 ± 15%	158,99 mg EAG/g

EAG: Equivalente de ácido gálico

Fonte: Dados da pesquisa.

A sucralose foi o edulcorante escolhido, por ser 600 vezes mais doce que o açúcar (BORTOLOZO AND QUADROS, 2007) e em estudos realizados pela equipe previamente, foi demonstrado que, para o extrato seco de *L. ferrea*, a sucralose foi o melhor edulcorante.

Foi verificado que a utilização da combinação do xylitol com a sucralose não proporcionou uma qualidade considerável no sabor e que a quantidade da sucralose apresentou um limiar, cujo valor acima se mostrou amargo.

As características organolépticas obtidas estão associadas com a matéria prima vegetal e aos excipientes utilizados. O pH encontrado na solução oral não diferiu muito ao encontrado na solução extrativa, mantendo o mesmo caráter ácido

(LONGHINIL, 2007) que contribuiu para o sabor amargo. A densidade encontrada foi um pouco maior em comparação com a solução extrativa, podendo ser justificada pela inclusão dos excipientes, uma vez que densidade relaciona o volume que a massa da matéria ocupa (SIENKO, 1972).

Quanto a determinação do teor de taninos, o resultado obtido na dose de 15mL da solução oral que contém 0,500 g de extrato seco ficou dentro do parâmetro de variação de 15% definido pelo guia de orientação para registro de medicamento fitoterápico e registro e notificação de produto tradicional fitoterápico estabelecido pela ANVISA (BRASIL, 2014) para marcador ativo, em comparação ao valor encontrado na determinação do teor de taninos no extrato seco.

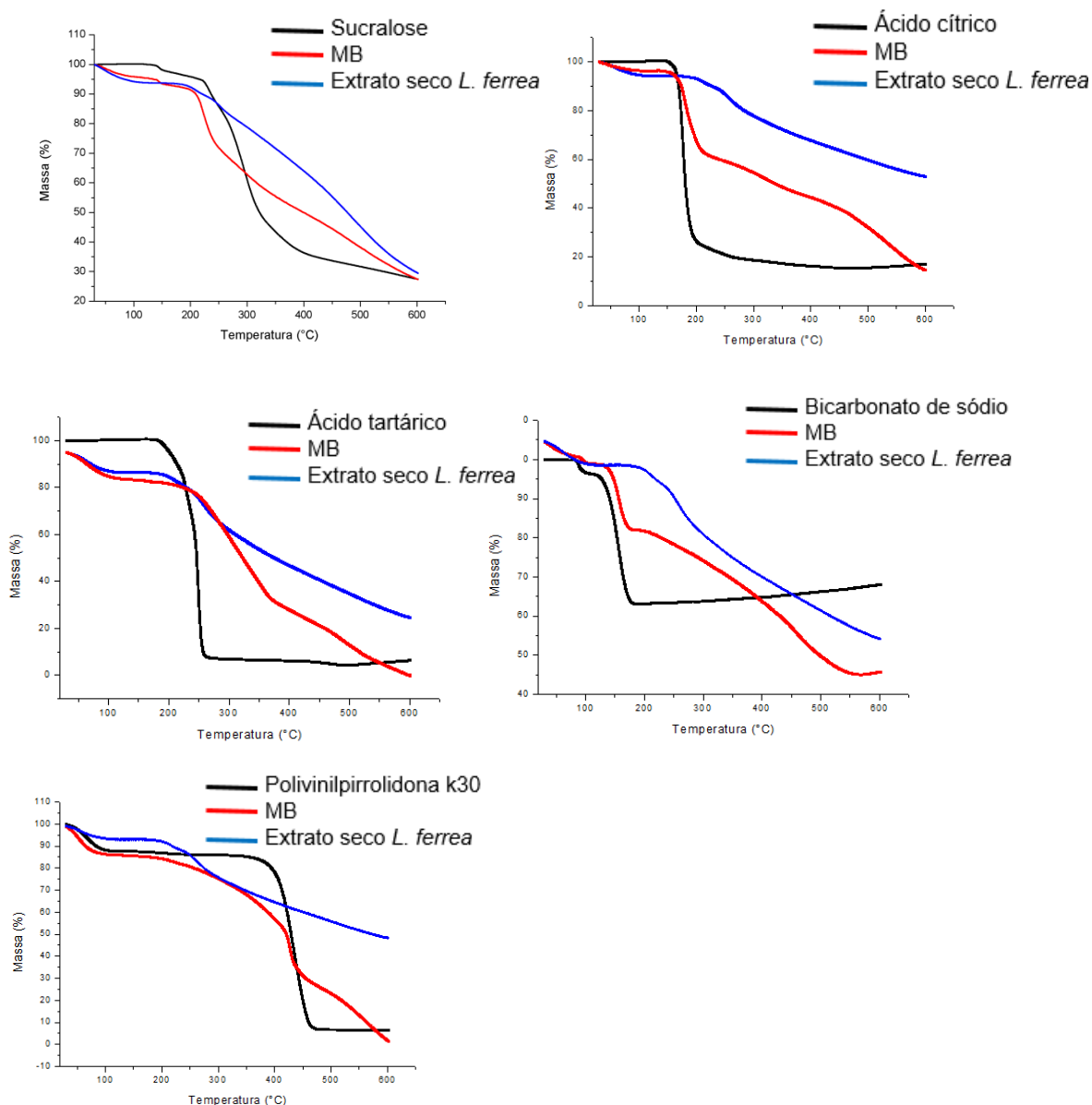
4.4.2 Desenvolvimento Tecnológico de Granulado Efervescente à Base do Extrato Seco de *Libidibia ferrea*

4.4.2.1 Estudo de Compatibilidade do Extrato Seco de *Libidibia ferrea* e Excipientes

Os resultados obtidos a partir do estudo de compatibilidade do extrato seco e excipientes para formulação do granulado efervescente podem ser observados na figura 13. Assim como no estudo de compatibilidade para formulação da solução oral, pode-se observar que não houve interação entre o extrato seco de *L. ferrea* com os excipientes selecionados para a formulação do granulado efervescente, uma vez que as curvas das misturas binárias apresentaram eventos de perdas de massa em temperaturas iguais ou superiores à dos eventos perda de massa do extrato seco.

Dessa forma foi possível concluir que os excipientes escolhidos para o granulado efervescente não interagem com o extrato seco de *L. ferrea*, podendo assim, ser utilizados para a formulação.

Figura 13 - Gráficos das análises termogravimétricas (TG) do extrato seco de *Libidibia ferrea*, excipientes e misturas binárias para formulação do granulado efervescente.



Legenda: MB-Mistura Binária.

Fonte: Dados da pesquisa.

Estão representados na tabela 16 as temperaturas e percentuais de perdas de massa dos primeiros eventos do extrato seco de *L. ferrea* e das misturas binárias do mesmo com os excipientes do granulado efervescente. Onde observa-se que os excipientes não anteciparam o evento térmico de perda de massa do extrato seco, os eventos de perda de massa das misturas binárias apresentaram temperaturas superiores à temperatura do evento de perda de massa no extrato seco.

Tabela 16 - Percentual de perda de massa do extrato seco à base de *Libidibia ferrea* e misturas binárias com excipientes do granulado efervescente.

Componentes	Intervalo de temperatura (°C)	Perda de massa (%)
Extrato seco <i>L. ferrea</i>	121,34 - 268,62	10,72
MB – PVP k30 + <i>L. ferrea</i>	242,62 - 431,24	42,79
MB - bicarbonato + <i>L. ferrea</i>	250,73 - 484,01C	28,92
MB – ácido cítrico + <i>L. ferrea</i>	123,41 - 199,41C	33,50
MB – ácido tartárico + <i>L. ferrea</i>	133,83 - 220,81C	38,63

Legenda: MB-Mistura Binária; PVP-Polivinilpirrolidona.

Fonte: Dados da pesquisa.

4.4.2.2 Obtenção do Granulado Efervescente à Base do Extrato Seco de *Libidibia ferrea*

Foram manipulados oito lotes de bancada contendo 1,00 g do extrato seco de *L. ferrea* em cada dose, para administração uma vez ao dia, a fim de obter a quantidade diária estabelecida no estudo pré-clínico de Souza et al. (2009), que estabeleceu uma dose de 200 mg/kg para estudos em animais e, posteriormente calculada a transposição de doses para humanos, onde estabeleceu-se uma dose de 1 g/70kg/dia (FDA, 2005). Os grânulos efervescentes manipulados podem ser observados na figura 14.

Figura 14 - Granulado efervescente à base de *Libidibia ferrea*.



Fonte: Dados da pesquisa.

Entre os lotes de bancada obtidos, foi selecionado o LB VIII que apresentou melhor desempenho em efervescência, solubilidade, capacidade edulcorante e as melhores características reológicas. O rendimento global do processo de granulação foi de 71,18 % e deverá ser otimizado a fim de diminuir o percentual de perda. A composição final pode ser observada na tabela 17.

Tabela 17 - Formulação final do granulado efervescente á base de *Libidibia ferrea*, lote de bancada VIII.

COMPONENTES	%	g
Extrato <i>L. ferrea</i>	35,59	10,00
Sucralose	28,47	8,00
Ácido Cítrico	5,34	1,50
Ácido Tartárico	10,67	3,00
Bicarbonato de Sódio	18,15	5,10
PVP K30	1,78	0,50
Total	100,00	28,10

Fonte: Dados da pesquisa.

4.4.2.3 Controle de Qualidade Físico-Químico do Granulado Efervescente de *Libidibia ferrea*

4.4.2.3.1 Caracterização Físico-Química

Para caracterização físico-química o granulado efervescente foi solubilizado em água, apresentando o aspecto macroscópico mostrado na figura 15, onde pode-se perceber que todos os componentes da formulação são solúveis em água.

Figura 15 - Granulado efervescente de *Libidibia ferrea* solubilizado em água.



Fonte: Dados da pesquisa.

Na tabela 18, estão os resultados encontrados a partir da caracterização do granulado efervescente de *L. ferrea*.

Tabela 18 - Controle de qualidade físico-químico do granulado efervescente de *Libidibia ferrea*.

Parâmetros	Especificações	Resultados
Características organolépticas	Cor, odor e sabor semelhantes ao extrato e excipientes.	Cor: marrom Odor: chocolate Sabor: adstringente
Densidade	Semelhante à da água	1,003 g/mL
pH	Ácido	5,89
Umidade residual	0,5-2,0	2,79 ± 0,48 %
Desagregação	180-250mL	200 mL
Ponto de efervescência	< 5 minutos	1,5 minutos
Determinação do teor de taninos	370,14 ± 15%	363,34 mg EAG/g

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: EAG – equivalente de ácido gálico

Nas características organolépticas, foi possível constatar que não houve alteração de cor e sabor em comparação ao extrato aquoso e pó liofilizado e o odor está associado com a essência utilizada. Na verificação do pH, após dissolução dos grânulos em água, a preparação manteve o mesmo caráter ácido existente na solução extrativa, que contribui juntamente com a presença de taninos para o sabor adstringente. O valor de densidade foi próximo ao da solução extrativa, como também ao da água, que é o meio de solubilização dos grânulos, assim como o solvente da extração. Na verificação da umidade residual, apesar de ter apresentado

um valor acima do especificado, foi observada uma queda significativa quando comparada ao valor obtido no extrato seco, onde se pode concluir que após o processo de granulação, a formulação final se mostrou mais segura quanto ao risco de contaminação microbiana. Entretanto ainda há a necessidade de melhorar a técnica, para se atingir o valor preconizado na Farmacopeia Brasileira 5ª edição.

No teste de desagregação e efervescência dos grânulos, foi observado que, ao adicionar 200 mL de água destilada, houve a completa liberação de bolhas de gás e, quando o desprendimento gasoso encerrou, todos os componentes sólidos estavam desagregados e dissolvidos ou dispersos, num tempo menor que 5 minutos, conforme preconiza a Farmacopeia Europeia 9ª edição (2017). Quanto a determinação do teor dos taninos, assim como na solução oral, o resultado obtido ficou dentro do parâmetro de variação de 15% definido pelo guia de orientação para registro de medicamento fitoterápico, e registro e notificação de produto tradicional fitoterápico estabelecido pela ANVISA (2014) para marcador ativo, em comparação ao valor encontrado na determinação do teor de taninos no extrato seco.

4.4.2.3.2 Comportamento Reológico

As propriedades reológicas do granulado efervescente estão representadas na tabela 19.

Tabela 19 - Análise do comportamento reológico do granulado efervescente à base do extrato seco de *Libidibia ferrea*.

Propriedades	Especificações	Resultados
Densidade aparente	-	0,69 g/mL
Densidade compactada	-	0,81 g/mL
Fator de Hausner	< 1,25	1,17
Índice de Carr	< 20%	14,81 %
Índice de densificação	< 20mL	1 mL
Ângulo de repouso	< 30°	21,23°
Tempo de escoamento	< 10 s	1,07s

Fonte: Dados da pesquisa.

Pode-se observar que, após o processo de formulação, todas as características reológicas deficientes do extrato seco foram superadas. O granulado

efervescente à base do extrato seco de *L. ferrea* apresentaram valores mais altos das densidades aparente e compactada, e os valores observados dos demais parâmetros reológicos caracterizaram a forma farmacêutica com fluxo excelente e facilidade de compactação. Esses resultados indicam que a formulação final apresenta propriedades reológicas satisfatórias com notável fluidez e, com isso, boa capacidade de escoamento.

4.4.2.3.3 Análise da Área Superficial e Tamanho de Poros das Partículas

Os resultados dos parâmetros avaliados pelos métodos BET (Brunauer, Emmett and Teller) e BJH (Barret, Joyner and Halenda), para os grânulos formulados encontram-se na tabela 20.

Tabela 20 - Análise da área superficial e tamanho de poros do granulado efervescente à base do extrato seco de *Libidibia ferrea*.

Parâmetros	Resultados
Área superficial BET (m ² /g)	1,4769
Volume de poro (cm ³ /g)	0,012140
Diâmetro de poro (Å)	492,142

Fonte: Dados da pesquisa.

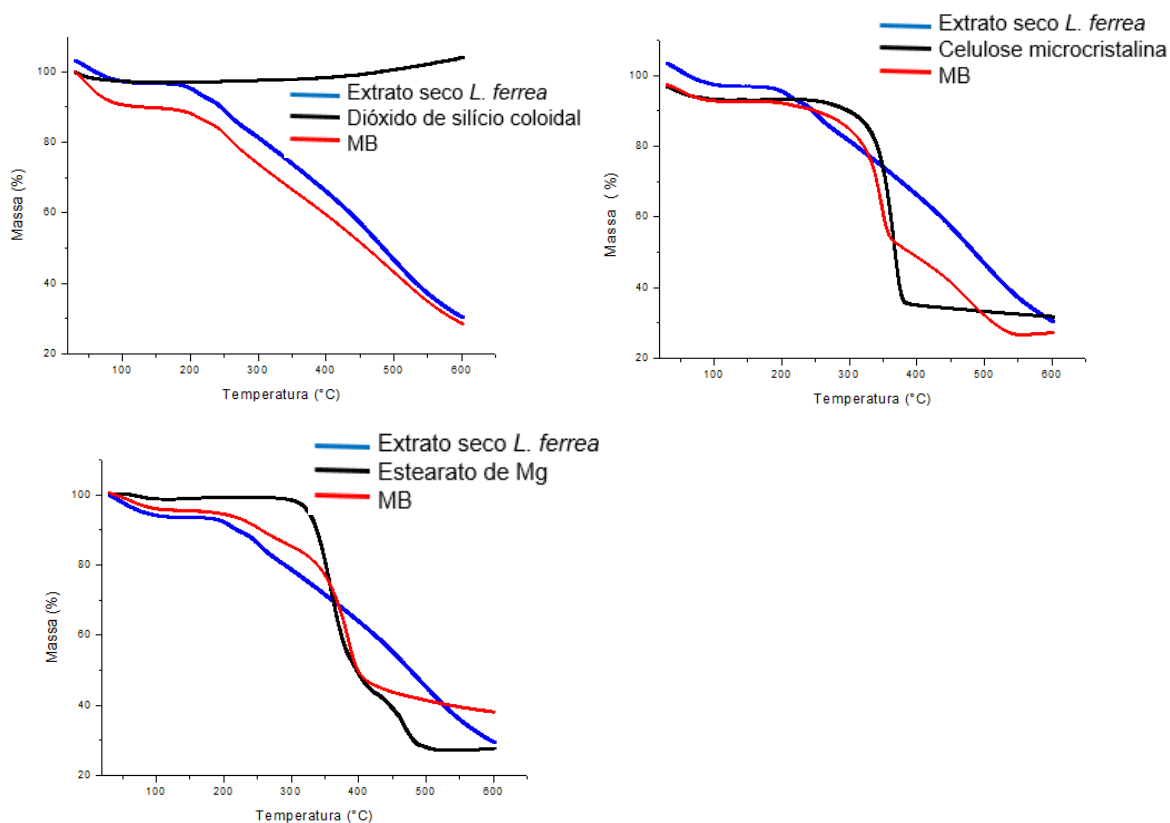
Diante do diâmetro de poro observado, o granulado também pode ser classificado como mesoporo. Porém, ao contrário do que foi encontrado no extrato seco, a baixa área superficial do granulado de *L. ferrea* juntamente com seu alto volume e diâmetro médio de poro lhe confere melhores características de molhabilidade e assim uma alta solubilidade associada à formulação final.

4.4.3 Desenvolvimento Tecnológico das Cápsulas à Base do Extrato Seco de *Libidibia ferrea*

4.4.3.1 Estudo de Compatibilidade do Extrato Seco de *Libidibia ferrea* e Excipientes

A figura 16 apresenta as curvas de termogravimetria (TG) referentes ao estudo de compatibilidade entre o extrato seco de *L. ferrea* e os excipientes selecionados para a formulação das cápsulas.

Figura 16 - Gráficos das análises termogravimétricas (TG) do extrato seco de *Libidibia ferrea*, excipientes e misturas binárias para formulação das cápsulas.



Legenda: MB-Mistura Binária; Mg-magnésio.

Fonte: Dados da pesquisa.

Estão representados na tabela 21 as temperaturas e percentuais de perdas de massa dos primeiros eventos do extrato seco de *L. ferrea* e das misturas binárias do mesmo com os excipientes das cápsulas.

Tabela 21 - Percentual de perda de massa do extrato seco à base de *Libidibia ferrea* e misturas binárias com excipientes das cápsulas.

Componentes	Intervalo de temperatura (°C)	Perda de massa (%)
Extrato seco <i>L. ferrea</i>	121,34 - 268,62	10,72
MB – aerosil + <i>L. ferrea</i>	149,42 - 238,10	5,27
MB - celulose + <i>L. ferrea</i>	223,51 - 357,74	48,73
MB – estearato de Mg + <i>L. ferrea</i>	279,29 - 395,26	43,92

Legenda: MB-Mistura Binária.

Fonte: Dados da pesquisa.

Conforme visto, os excipientes selecionados para a formulação das cápsulas não interagiram com o extrato seco de *L. ferrea*, uma vez que as curvas das misturas binárias apresentaram eventos de perdas de massa em temperaturas iguais ou superiores à dos eventos de perda de massa do extrato seco.

4.4.3.2 Obtenção de Cápsulas à Base do Extrato Seco de *Libidibia ferrea*

Foram manipulados quatro lotes de bancada contendo peso médio de conteúdo de 0,476 g, sendo 0,334 g de extrato seco de *L. ferrea* em cada cápsula, para administração três vezes ao dia, a fim de obter a quantidade diária estabelecida no estudo pré-clínico de Souza et al. (2009), que estabeleceu uma dose de 200 mg/kg para estudos em animais e, posteriormente calculado a transposição de doses para humanos, onde estabeleceu-se uma dose de 1 g/70kg/dia (FDA, 2005). Foram utilizadas cápsulas duras de gelatina tamanho 00, conforme mostra a figura 17. O extrato foi encapsulado em encapsuladora manual.

Figura 17 - Cápsulas à base de *Libidibia ferrea*.



Fonte: Dados da pesquisa.

A melhor formulação foi o LB IV, sua composição final pode ser observada na tabela 22.

Tabela 22 - Formulação final das cápsulas á base de *Libidibia ferrea*, lote de bancada IV.

COMPONENTES	%	g
Extrato <i>L. ferrea</i>	70,17	3,340
Celulose microcristalina	28,33	1,350
Estearato de magnésio	1,00	0,050
Aerosil	0,50	0,020
Total	100	4,760

Fonte: Dados da pesquisa.

4.4.3.3 Controle de Qualidade Físico-Químico das Cápsulas de *Libidibia ferrea*

Na tabela 23, estão os resultados encontrados dos controles de qualidade realizados com as cápsulas à base do extrato seco de *L. ferrea*.

Tabela 23 - Controle de qualidade de cápsulas à base do extrato seco de *Libidibia ferrea*.

Parâmetros	Especificações	Resultados
Peso médio	0,476 g $\pm$ 7,5%	0,461 $\pm$ 0,11 g
Tempo de desintegração	Até 45 minutos	12,50 $\pm$ 2,08 min
Determinação do teor de taninos	370,14 mg EAG/g $\pm$ 15%	120,75 mg EAG/g
Teste de dissolução	Não menos de 80%	26,34%

Fonte: Dados da pesquisa.

De acordo com as especificações preconizadas da Farmacopeia Brasileira (2010) para cápsulas com 300 mg ou mais, o valor de peso médio apresenta um limite de variação aceitável de $\pm$ 7,5%, onde pode-se tolerar no máximo duas unidades fora dos limites especificados. As cápsulas de *L. ferrea* apresentaram peso médio de 0,461 $\pm$ 0,11 g, dentro de uma amostragem de 20 cápsulas, apresentando-se dentro dos limites especificados, indicando assim que o processo de manipulação foi realizado corretamente.

Em relação ao teste de desintegração, a Farmacopeia Brasileira (2010) permite como limite de tempo para cápsulas 45 minutos. Foi utilizada água destilada como meio para desintegração das cápsulas, onde a desintegração se iniciou com 2 minutos e por volta de 12 minutos o conteúdo das cápsulas estavam solúveis no meio.

Quanto a determinação do teor dos taninos, o resultado obtido em uma cápsula que contém 0,334 g de extrato seco, ficou dentro do parâmetro de variação

de 15 % definido pelo guia de orientação para registro de medicamento fitoterápico e registro e notificação de produto tradicional fitoterápico estabelecido pela ANVISA (BRASIL, 2014) para marcador ativo, em comparação ao valor encontrado na determinação do teor de taninos no extrato seco.

A realização do teste de dissolução é um importante método para avaliação da liberação de fármacos e consequente absorção do mesmo no trato gastrointestinal para que seja possível exercer sua atividade terapêutica. Para isso, é necessário que as condições no meio de dissolução sejam as mais próximas possíveis das condições fisiológicas encontradas no organismo, representando dessa maneira um controle de qualidade imprescindível das formas farmacêuticas sólidas de uso oral.

Após o período do teste de dissolução das cápsulas, foi calculado 26,34% de taninos dissolvidos no meio, em comparação ao teor na forma farmacêutica. As cápsulas apresentaram baixos valores de dissolução, portanto para obter resultados mais precisos, faz-se necessário uma modificação na formulação, como também uma otimização da técnica, como a utilização de outros meios de dissolução como soluções tampões de ácido clorídrico, diminuir volume do meio de dissolução para 500mL, como também testar diferentes tempo de coleta, com a finalidade de aumentar a taxa de dissolução do insumo farmacêutico ativo *L. ferrea*.

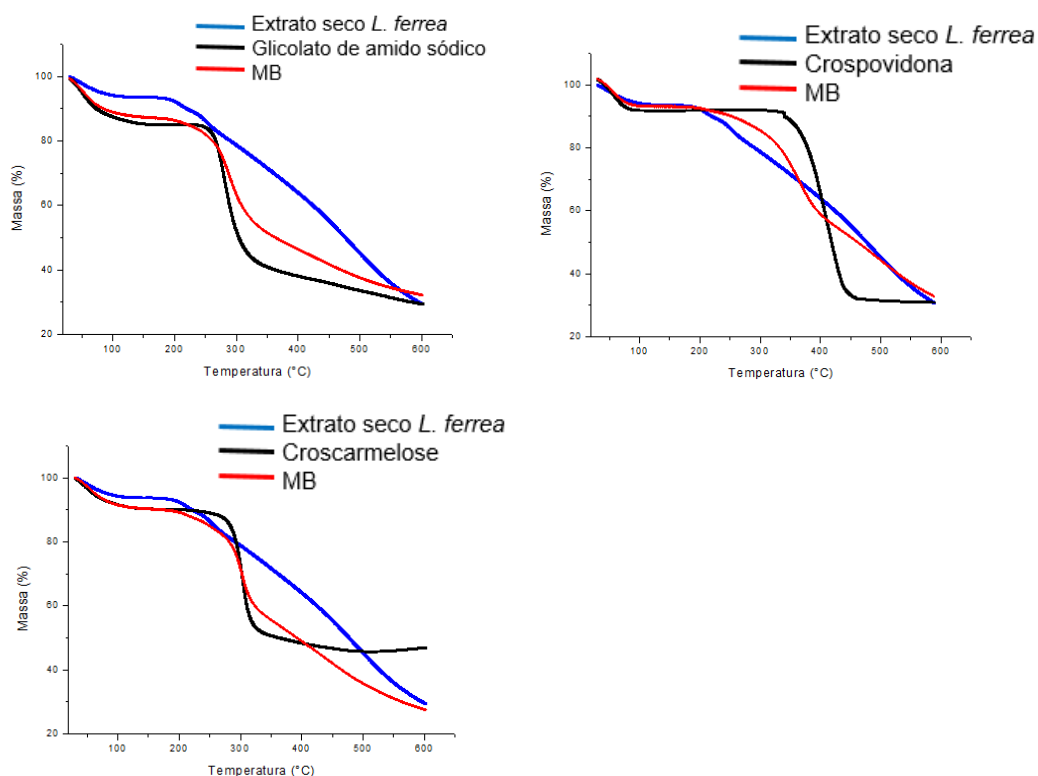
4.4.4 Desenvolvimento Tecnológico dos Comprimidos à Base do Extrato Seco de *Libidibia ferrea*

4.4.4.1 Estudo de Compatibilidade do Extrato Seco de *Libidibia ferrea* e Excipientes

Pode-se observar na figura 18, que não houve interação entre o extrato seco e os excipientes selecionados para a formulação dos comprimidos, uma vez que as curvas de termogravimetria (TG) das misturas binárias não apresentaram eventos de perdas de massa em temperaturas anteriores às apresentadas pelo evento de perda de massa do extrato seco e sim em temperaturas posteriores, indicando assim que os excipientes não anteciparam os eventos térmico do extrato seco.

Dessa forma, assim como nas demais formas farmacêuticas, através do estudo de compatibilidade foi possível concluir que os excipientes selecionados para a formulação dos comprimidos à base do extrato seco de *L. ferrea* não interagem com o extrato seco, podendo assim, ser utilizados na formulação.

Figura 18 - Gráficos das análises termogravimétricas (TG) do extrato seco de *Libidibia ferrea*, excipientes e misturas binárias para formulação dos comprimidos.



Legenda: MB-Mistura Binária.

Fonte: Dados da pesquisa.

Estão representados na tabela 24 os primeiros eventos de decomposição e as perdas de massa do extrato seco de *L. ferrea* e das misturas binárias com os excipientes dos comprimidos.

Tabela 24 - Percentual de perda de massa do extrato seco à base de *Libidibia ferrea* e misturas binárias com excipientes dos comprimidos.

Componentes	Intervalo de temperatura (°C)	Perda de massa (%)
Extrato seco <i>L. ferrea</i>	121,34 - 268,62	10,72
MB – glicolato + <i>L. ferrea</i>	216,52 - 302,57C	25,743
MB - crospovidona + <i>L. ferrea</i>	222,94 - 387,67C	40,911
MB – croscarmelose + <i>L. ferrea</i>	216,97 - 317,11C	32,198

Legenda: MB-Mistura Binária.

Fonte: Dados da pesquisa.

4.4.4.2 Obtenção de Comprimidos à Base do Extrato Seco de *Libidibia ferrea*

Foram manipulados três lotes de bancada de comprimidos à base do extrato seco de *L. ferrea*, contendo como peso médio 0,500 g, como pode ser observado na figura 19.

Figura 19 - Comprimidos à base do extrato seco de *Libidibia ferrea*.



Fonte: Dados da pesquisa.

Cada comprimido contém 0,334 g de extrato seco para administração três vezes ao dia, a fim de obter a quantidade diária estabelecida no estudo pré-clínico de Souza et al. (2009), que estabeleceu uma dose de 200 mg/kg para estudos em animais e, posteriormente calculada a transposição de doses para humanos, onde estabeleceu-se uma dose de 1 g/70kg/dia (FDA, 2005).

A composição final dos comprimidos manipulados pode ser observada na tabela 25.

Tabela 25 - Formulação final dos comprimidos á base de *Libidibia ferrea*, lote de bancada II.

COMPONENTES	%	g
Extrato <i>L. ferrea</i>	66,80	3,340
Celulose microcristalina	27,00	1,350
Glicolato de Amido Sódico	3,00	0,150
Dióxido de Silício Coloidal	0,40	0,020
Estearato de magnésio	2,80	0,140
Total	100	5,000

Fonte: Dados da pesquisa.

4.4.4.3 Controle de Qualidade Físico-Químico dos Comprimidos de *Libidibia ferrea*

Na tabela 26, estão os resultados encontrados dos controles de qualidade realizados com os comprimidos de *L. ferrea*.

Tabela 26 - Controle de qualidade de comprimidos de *Libidibia ferrea*.

Parâmetros	Especificações	Resultados
Peso médio	0,500 g $\pm$ 5,0%	0,499 $\pm$ 0,08 g
Dureza	> 8,0 kgf/cm ²	14,22 $\pm$ 0,17 kgf/cm ²
Friabilidade	< 1,5%	0,11%
Tempo de desintegração	< 30 min	16,00 $\pm$ 1,00 min
Determinação do teor de taninos	370,14 mg EAG/g $\pm$ 15%	123,35 mg EAG/g
Teste de dissolução	Não menos de 80%	38,30%

Fonte: Dados da pesquisa.

A Farmacopeia Brasileira (2010) preconiza que o limite de variação aceitável para comprimidos com peso médio de 250 mg ou mais é de $\pm$ 5,0%, onde não se pode tolerar mais que duas unidades fora dos limites especificados. Os comprimidos de *L. ferrea* apresentaram peso médio em torno de 0,499 g obedecendo aos limites estabelecidos, garantindo assim a homogeneidade por unidade do lote.

Em relação ao teste de friabilidade, após o período de 100 rotações, nenhum comprimido pode apresentou-se quebrado, lascado, rachado ou partido e o valor de perda do seu peso foi abaixo de 1,5 %, caracterizando-os assim como comprimidos resistentes, dentro do que preconiza a Farmacopeia Brasileira (2010) para o respectivo teste.

O valor de dureza (kgf/cm^2) obtido dos comprimidos foi superior a 10 kgf/cm^2 e não influenciou negativamente no tempo de desintegração dos mesmos. A desintegração teve início por volta de 5 minutos e por volta de 16 minutos os comprimidos estavam solúveis no meio.

No que diz respeito a determinação do teor de taninos, assim como todas as formas farmacêuticas apresentadas nesse trabalho, o resultado obtido para um comprimido que contém 0,334 g de extrato seco, ficou dentro do parâmetro de variação de 15% definido pelo guia de orientação para registro de medicamento fitoterápico e registro e notificação de produto tradicional fitoterápico estabelecido pela ANVISA (BRASIL, 2014) para marcador ativo, em comparação ao valor encontrado na determinação do teor de taninos no extrato seco.

No teste de dissolução dos comprimidos, após o período de 60 minutos foi calculado 38,30% de taninos dissolvidos no meio, em comparação o teor na forma farmacêutica. Assim como as cápsulas, os comprimidos também apresentaram baixos valores para o teste de dissolução, sendo assim, também se faz necessário uma modificação na formulação e também otimização da técnica.

5 CONCLUSÃO

No presente trabalho, foi possível realizar a caracterização físico-química da matéria-prima vegetal, solução extrativa e extrato seco de *Libidibia ferrea*, como determinação granulométrica, perda por dessecação, determinação de cinzas totais, prospecção fitoquímica, determinações de pH, densidade relativa e resíduo seco, determinação do teor de taninos, características reológicas, análise da área superficial e porosidade das partículas, bem como a toxicidade aguda e consumo de glicose pelo extrato. Foi possível obter especificações farmacognósticas dentro do estabelecido para critérios de qualidade que se encontram descritos na Farmacopeia Brasileira (2010), como também segurança do extrato conforme *Organisation for Economic Cooperation And Development*, 423 (OECD, 2001) e características farmacotécnicas do insumo farmacêutico vegetal segundo literaturas oficiais.

A partir da padronização do extrato seco, foi possível obter o desenvolvimento preliminar de quatro formas farmacêuticas que embasam as seguintes conclusões:

Os estudos de pré-formulação, como os testes de compatibilidade do extrato seco com os diferentes excipientes selecionados para as formulações foram satisfatórios, uma vez que não foi observada nenhuma interação que pudesse comprometer a escolha do excipiente para todas as formas farmacêuticas determinadas.

Através do desenvolvimento preliminar das formulações manipuladas, onde os controles de qualidade atenderam aos parâmetros pré-estabelecidos, futuramente poderão ser obtidas com êxito formas farmacêuticas orais (solução oral, granulado efervescente, cápsulas e comprimidos) à base do extrato de *Libidibia ferrea*.

As formulações obtidas poderão servir como futuras alternativas economicamente viáveis para o tratamento de diabetes *mellitus*.

5.1 PERSPECTIVAS

- Otimizar as formulações e os métodos analíticos;
- Testar outros métodos de secagem;
- Validar o método de determinação do teor de taninos;
- Desenvolver e validar análise do perfil de dissolução para as formas farmacêuticas sólidas obtidas;

- Realizar estudo de estabilidade das formas farmacêuticas segundo a RE nº 01 de 2005 (ANVISA);
- Realizar estudos farmacológicos e toxicológicos pré-clínicos e clínicos das formulações desenvolvidas.

REFERÊNCIAS

AGRA, M.F.; FREITAS, P.F.; BARBOSA-FILHO, J. M. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 1, p. 114–140, mar. 2007.

ALAM, F. et al. Updates on managing type 2 diabetes mellitus with natural products: towards antidiabetic drug development. **Current Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 39, p. 1–37, 2016.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. **Diabetes Care**, v. 41, p. 13–27, 2018.

_____. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. **Diabetes Care**, v. 41, p. 73–85, 2018.

_____. Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**, v. 40, n.1, p. S1-131, jan. 2017.

_____. Clinical Practice Recommendations 2015. **Diabetes Care**, v. 38, n. 1, p. S20-30, 2015.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G; ALLEN Jr., L.V. **Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos**. 9.ed. São Paulo: Premier, 2013.

ARAÚJO, A.A., et al. Quantification of polyphenols and evaluation of antimicrobial, analgesic and anti-inflammatory activities of aqueous and acetone–water extracts of *Libidibia ferrea*, *Parapiptadenia rigida* and *Psidium guajava*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 156, p. 88–96, out. 2014.

ARAÚJO, L. M. B.; BRITTO, M. M. S.; CRUZ, T. R. P. Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 44, n. 6, p. 509–518, dez. 2000.

AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

AZWANIDA N. N. A Review on the Extraction Methods Use in Medicinal Plants, Principle, Strength and Limitation. *Medicinal & Aromatic Plants*, v. 4, 2015.

BACCARIN, T. et al. Análise morfoanatômica das partes aéreas de *Wedelia paludosa* DC. (*Acmela brasiliensis*, *Sphagneticolatrilobata*), Asteraceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.19, n.2, João Pessoa, 2009.

BACCHI, E. M. et al. Antiulcer action and toxicity of *Styrax camporum* and *Caesalpinia ferrea*. **Planta medica**, v. 61, n. 03, p. 204-207, jun. 1995.

BALBACH, A. **As plantas curam**. 1. ed. Itaquaquecetuba: Editora Missionária, 1992.

BARIANI, A. **Propriedades Bioquímicas e Biológicas de Proteínas de Sementes de Leguminosas Arbóreas da Amazônia**. 2007. 122 f. Dissertação (Mestrado em Ciências de Florestas Tropicais) - Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Manaus, 2007.

BLAIR, M. Diabetes Mellitus Review. **Urologic Nursing Journal**, v. 1, n. 36, p. 27–36, 2016.

BOLLI, G. B. Insulin treatment in type 1 diabetes. **Endocrine Practice**. v. 12, n. 1, p. 105–109, jan. 2006.

BORGES, D. B. et al. Comparação das metodologias da Farmacopéia Brasileira para determinação de água em matérias-primas vegetais, e validação da determinação de água em analisador de umidade para *Calendula officinalis* L., *Foeniculum vulgare* Miller, *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reissek e *Passiflora alata*

Curtis. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 3, p. 229–236, set. 2005.

BORGES, K. B.; BAUTISTA, H. B.; GUILERA, S. Diabetes - Utilization of medicinal plants as an optional form of treatment. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 5, p. 12-20, 2008.

BORTOLOZO, E. Q.; QUADROS, M. H. R. Aplicação de inulina e sucralose em iogurte. **Revista Brasileira de Tecnologia Agroindustrial**, v. 1, n. 1, p. 37-47, 2007.

BRAGA, T. V. et al. Determinação de massa fresca, massa seca, água e cinzas totais de folhas de *Cissus verticillata* (L.) Nicolson & C. E. Jarvis subsp. *verticillata* e avaliação do processo de secagem em estufa com ventilação forçada. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 28, n. 3, p. 287-290, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 167, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a aprovação do 2º Suplemento da Farmacopeia Brasileira, 5ª edição. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2017.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 4, de 18 de Junho de 2014. Determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico, Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2014.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 26, de 14 de Maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2014.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopéia Brasileira, 5. ed, v.1, 546 p., Brasília, 2010.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006. Aprova Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Diário Oficial da União, Brasília, jun. 2006.

BYRNE, J. A. **Empreendedores extraordinários: 25 celebridades do empreendedorismo moderno e suas façanhas**. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2011.

CAMARGO, M. T. R. de A. **Contribuciones a los estudios etnofarmacobotánicos de espécies vegetales usados en los ritos afrobrasileiros**. Caracas: Ed. Arte, 1998.

CARVALHO A. C. B. et al. Regulação Brasileira em Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **Revista Fitos**, v. 1, n. 7, p. 05-16, 2012.

CARVALHO, J. C. et al. Preliminary studies of analgesic and anti-inflammatory properties of *Caesalpinia ferrea* crude extract. **Journal of ethnopharmacology**, v. 53, n. 3, p. 175–8, set. 1996.

CARVALHO, J. C. T. **Caesalpinia ferro (Pau-Ferro): Avaliação da atividade antiinflamatória e analgésica**. 1993. 125 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 1993.

CARVALHO, S. M. C. et al. Viability of *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L.P. Queiroz var. *ferrea*) seeds by tetrazolium test. **Journal of Seed Science**, v. 39, n. 1, p. 7–12, mar. 2017.

CASTILHO, A.R.; MURATA, R. M.; PARDI, V. Produtos Naturais em Odontologia. **Revista Saúde**, v.1, p. 11-19, 2007.

CECHINEL-FILHO V. Medicamentos de origem vegetal: atualidades, desafios, perspectivas. **Itajaí**: Editora Univali, 2015.

CÉSAR, I. DA C. et al. Determinação de daidzeína, genisteína e gliciteína em cápsulas de isoflavonas por cromatografia em camada delgada (CCD) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 4, p. 616–625, dez. 2007.

CHABARIBERI, R. DE A. O. et al. Determinação espectrométrica dos flavonóides das folhas de *Maytenus* (Celastraceae) e de *Passiflora* (Passifloraceae) e comparação com método CLAE-UV. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 4, p. 860–864, dez. 2009.

CHAUDHURY, A. et al. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. **Frontiers in Endocrinology**, v. 8, p. 1-12, 2017.

CHAVES, J. S.; DA COSTA, F. B.; FREITAS, L. A. P. DE. Development of enteric coated tablets from spray dried extract of feverfew (*Tanacetum parthenium* L.). **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 3, p. 573–584, set. 2009.

CHIANG, J. L. et al. Type 1 Diabetes Through the Life Span: A Position Statement of the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 37, n. 7, p. 2034–2054, 16 jul. 2014.

CONSERVATION INTERNATIONAL. Biodiversity Hotspots. 2010.

CORDEIRO, D.S. **Produção de extrato seco de *Maytenus ilicifolia* Martius Ex Reiss pelo Processo Leito de Jorro**. 2000. 80 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2000.

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

COSTA, L.M. **Desenvolvimento de produto seco por aspersão obtido a partir das cascas do caule de *Libidibia ferrea* martius var. *ferrea* (fabaceae)**. 2012. 127 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2012.

COSTA, L.M.; GUILHON-SIMPLICIO, F.; SOUZA, T.P. *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L.P. Queiroz var. *ferrea*: pharmacological, phytochemical and botanical aspects.

International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, v. 7, n. 4, p. 48-53, jan. 2015.

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.

CRUZ E. E. G. et al. Rheological and physical properties of spraydried mucilage obtained from *Hylocereus undatus* cladodes. **Carbohydrate Polymers**, v. 91, p. 394–402, 2013.

CRUZ R. C. D. et al. Toxicological evaluation of essential oil from the leaves of *croton argyrophyllus* (Euphorbiaceae) on *aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) and *mus musculus* (Rodentia: Muridae), **Journal of Medical Entomology**, v. 54, p. 985–993, 2017.

CUNHA, A. P. et al. Polysaccharides from *Caesalpinia ferrea* seeds – Chemical characterization and anti-diabetic effects in Wistar rats. **Food Hydrocolloids**, v. 65, p. 68–76, abr. 2017.

DAMY-BENEDETTI, P.C. et al. Liofilização. **Revista UNILAGO**, v.1. n.1, p.14, 2013.

DEGANI, A.L.G.; CASS, Q.B.; VIEIRA, P.C. Cromatografia: um breve ensaio. **Química Nova na Escola**, n. 7, p. 21-25, 1998.

DENARI, G.B; CAVALHEIRO, E.T.G. **Princípios e aplicações de análise térmica**. Manual de apoio curso teórico/ pratico. Instituto de química de São Carlos. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. 138 p.

DESTRUTI, A. B. C. B. **Noções Básicas de Farmacotécnica**. 4 ed. São Paulo: Editora SENAC, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018) / Adolfo Milech...[et. al.]; organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio - São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2018.

DIETRICH, G. Princípios básicos da liofilização farmacêutica, 2014. Disponível em: < <http://www.gea.com/pt/stories/freeze-drying-fundamentals.jsp>> Acesso em: 15 Março 2017.

DI STASI, L. C. **Plantas medicinais: arte e ciência** (Um guia de estudo interdisciplinar). São Paulo: Ed. da Universidade Estadual Paulista, 1996.

DUTRA, R. C. et al. Efeito cicatrizante das sementes de *Pterodon emarginatus* Vogel em modelos de úlceras dérmicas experimentais em coelhos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 28, n. 3, p. 375-82, 2009.

DUTRA R. C. et al. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, São Paulo, Jan. 2016.

EUROPEAN Pharmacopoeia. 9.ed. Strasbourg: Council of Europe, 2017.

FANTE L. **Estudo da cinética de branqueamento e de secagem por ar quente e liofilização do alho (*Allium sativum* L.)**. 2011. Porto Alegre. 120p. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

FARIAS, M.R. Avaliação da Qualidade de Matérias-Primas Vegetais. In: SIMÕES, C.M.O. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5.ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2004. p.263-88.

FERREIRA, L. T. et al. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 36, n. 3, 20 dez. 2011.

FERREIRA, M.R.A.; SOARES, L.A.L. *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) L. P. Queiroz: a review of the biological activities and phytochemical composition. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 9, n. 5, p. 140-150, fev. 2015.

FLOR, L. S.; CAMPOS, M. R. The prevalence of diabetes mellitus and its associated factors in the Brazilian adult population: evidence from a population-based survey. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 1, n. 20, p. 16-29, 2017.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, 2005

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, n. 1, p. 35–39, jun. 2003.

FREITAS, A. C. C. et al. Biological Activities of *Libidibia* (*Caesalpinia*) *ferrea* var. *parvifolia* (Mart. ex Tul.) L. P. Queiroz Pod Preparations. **Evidence-based complementary and alternative medicine**, 2012.

GALDINO, G.; MESQUITA, M. R.; KOSSMANN, I. D. F. Descrição morfológica da plântula e diásporos de *Caesalpinia ferrea* Mart. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 5, n. 2, p. 747-749, 2007.

GALVÃO, M. A. M. et al. Evaluation of the Folin-Ciocalteu Method and Quantification of Total Tannins in Stem Barks and Pods from *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul) L. P. Queiroz. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 61, nov. 2018.

GARCIA, L. P. **Liofilização aplicada a alimentos**. 2009. 45 f. Trabalho Acadêmico (Graduação Bacharelado em Química de Alimentos) - Universidade Federal de Pelotas. Pelotas, RS, 2009.

GIAZZI, J. F. et al. Determinação da atividade inibitória do desenvolvimento larvar de ancilostomídeos por extratos de plantas tidas como medicamentosas no município de Araraquara. **Revista de Ciências Farmacêuticas**, v. 13, n. 9, p. 91-97, 1991.

GONZALEZ, F.G.; BARROS, S.B.M.; BACHI, E.M. Atividade antioxidante e perfil fitoquímico de *Caesalpinia ferrea* Mart. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 40, p. 79, 2004.

GUERRA, T.M.B. et al. Ensaios de pré-formulação com excipientes utilizados na elaboração de cápsula de sibutramina. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 89, n. 1, p. 109-112, 2008.

GUYOT J.C.; ARNAUD P.; BECOURT P. Commentaires relatifs aux methods generales d' analyse des formes orales solides recemment introduites dans les Pharmacopees Francaise et Europeene rapport d'une commission SFSTP. **STP Pharma Pratiques**, v.5, p. 482-495, 1995.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Ed., 2006.

HARDMAN, J.G. et al. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 10.ed. New York: MacGraw- Hill, 2001.

HASSAN, S. K. et al. Hypoglycemic and antioxidant activities of *Caesalpinia ferrea* Martius leaf extract in streptozotocin-induced diabetic rats. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 5, n. 6, p. 462–471, jun. 2015

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). Atlas. 7th ed. Brussels, Belgium: **International Diabetes Federation**; 2015.

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

JALES, S.T.L. **Avaliação da atividade microbiológica e tecnologia de obtenção das formas farmacêuticas cápsulas e flaconetes à base de *Zymomonas mobilis***. 1999. 103 f. Dissertação (Mestrado na Área de Concentração em Produção e Controle de Medicamentos) - Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 1999.

KLEIN, T et al. Fitoterápicos: um mercado promissor. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 3, p. 241-248, 2009.

KIBBE, A.H. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 3. ed. Washington: Pharmaceutical Press, 2000. 665p.

KÜLKAMP, I. C. et al. Desenvolvimento de metodologia de doseamento de cápsulas de maleato de enalapril por espectrofotometria de absorção no ultravioleta. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 92, n. 2, p. 71-76, fev. 2011.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANING, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouse Gulbenkian, 2001. 2 v. 803p.

LERARIO, A. C. et al. Algorithm for the treatment of type 2 diabetes: a position statement of Brazilian Diabetes Society. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 2, n. 1, p. 35, 8 jun. 2010.

LIMA Jr, J. F. L.; DIMENSTEIN, M. A Fitoterapia na Saúde Pública em Natal/RN: Visão do Odontólogo. **Saúde em Revista**, v. 8, n. 19, p. 37-44, 2006.

LIMA, E.O. et al. *Schinus terebenthifolius* Raddi: avaliação do espectro de ação antimicrobiana de seu extrato aquoso. **Infarma**, v.16, n. 7-8, 2004.

LONGHINI, R. et al. Obtenção de extratos de própolis sob diferentes condições e avaliação de sua atividade antifúngica. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 3, p. 388–395, set. 2007.

LU D. Y. et al. Diabetes prevention and treatments, a specific topic for modern medicines. **Journal of Metabolic Syndrome**, v. 3, n. 8, p. 231, 2017.

LYRA M. A. M. **Desenvolvimento de forma farmacêutica granulado efervescente à base de extratos de Bauhinia forficata Link. para obtenção de uma associação-dose-fixa como alternativa no tratamento do diabetes mellitus.**

2013. Recife. 187p. Tese (Doutorado em Tecnologia Farmacêutica), Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2013.

LYRA, R.; AZEVEDO Jr, L.G.G.; DINIZ, E.T, et al. Diabetes melito: classificação e diagnóstico. **Endocrinologia clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 641-656, 2016.

MACEDO, E. V.; GEMAL, A. L. A produção de fitomedicamentos e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 90, n. 4, p. 290-97, 2009.

MAIA M. A.; REIS I. A.; TORRES H. C. Relationship between the users' contact time in educational programs on diabetes mellitus and self-care skills and knowledge. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 1, n. 50, p. 59-64, 2016.

MAIA, G. N. **Caatinga: árvores e arbustos e suas utilidades**. 1. ed. São Paulo: D & Z Computação Gráfica e Editora, 2004.

MALONE, M. H. Pharmacological approaches to natural product, screening and evaluation. In: Wagner H. & Wolf P. (Eds), *Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity*, Springer-Verlag, Berlin,' p.23-53, 1977.

MALUF, D. F. et al. Determinação de sibutramina em formas farmacêuticas através de espectroscopia no infravermelho com refletância difusa e métodos de calibração multivariada. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 649–652, 2010

MARQUES, L. G. **Liofilização de frutas tropicais**. 2008. 255 f. Tese (Doutorado em Engenharia Química) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, 2008.

MAYER-DAVIS, E. J. et al. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002–2012. **New England Journal of Medicine**, v. 376, v. 15, p. 1419–1429, 2017.

MENDEZ, A.S.L. et al. Caracterização de preparações extrativas obtidas de *Passiflora alata* Curtis. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v. 32, n. 1, p. 105-111, 2011.

MENEZES, I. A. C. et al. Cardiovascular effects of the aqueous extract from *Caesalpinia ferrea*: Involvement of ATP-sensitive potassium channels. **Vascular Pharmacology**, v. 47, n. 1, p. 41-47, 2007.

MIGUEL, M. D.; MIGUEL, G. O. **Desenvolvimento de fitoterápicos**. São Paulo: Robe, 1999.

NASCIMENTO, D. K. D. et al. Phytochemical Screening and Acute Toxicity of Aqueous Extract of Leaves of *Conocarpus erectus* Linnaeus in Swiss Albino Mice. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 88, n. 3, p. 1431–1437, ago. 2016.

NAKAMURA, E. S. et al. Cancer chemopreventive effects of constituents of *Caesalpinia ferrea* and related compounds. **Cancer Letters**, v. 177, p. 119–124, 2002.

NEGRATO, C.A.; ZAJDENVERG, L.; MONTENEGRO JÚNIOR, R.M. Diabetes melito e gestação. **Endocrinologia clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. p. 716-729.

NERI, P.M.S. **Extração de compostos fenólicos de *Maytenus rigida* MART. (BOMNOME): planejamento fatorial e atividade antimicrobiana**. 2016. 72 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2016.

NERY, C. G. C. et al. Caracterização do fármaco hipoglicemiante glibenclamida. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 1, p. 61, 2008

NICOLETTI, M. A. Administração de medicamentos contendo drogas de origem vegetal e de plantas medicinais- importância da orientação correta para seu uso racional. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 90, n. 3, p. 264-271, 2009.

NOZAKI, H. et al. Pauferrol A, a novel chalcone trimer with a cyclobutane ring from *Caesalpinia ferrea* mart exhibiting DNA topoisomerase II inhibition and apoptosis-inducing activity. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n. 47, p. 8290–8292, nov. 2007.

NYENWE E. A; KITABCHI A. E. A evolução da cetoacidose diabética: atualização de sua etiologia, patogênese e manejo. **Metabolismo**, v. 4, n. 65, 2016.

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

ORGANISATION FOR ECONOMIC COOPERATION AND DEVELOPMENT (OECD). Guidelines for the Testing of Chemicals, OECD 423. Acute Oral Toxicity- Acute Toxic Class Method. **Organisation for Economic Cooperation and Development**, Paris, 2001.

PARK J.; JANG H. J. Anti-diabetic effects of natural products an overview of therapeutic strategies. **Molecular & Cellular Toxicology**, v. 13, p. 1–20, 2017.

PIMAZONI NETTO A. et al. Automonitoramento glicêmico e monitoramento contínuo da glicose. Posicionamento Oficial SBD. **Revista Brasileira de Medicina**. 2006

PORTE, L. H. M.; LEAO, M. H. M. R.; PORTE, A. Avaliação da porosidade de microcápsulas contendo proteína bioativa por porosimetria de mercúrio e adsorção de nitrogênio. **Química Nova**, São Paulo, v. 34, n. 9, p. 1582-1587, 2011.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R.; **Tecnologia Farmacêutica**, vol. 1. 5. ed. Porto: Calouste Gulbenkian, 1995.

RAO, P. Type 2 diabetes in children: Clinical aspects and risk factors. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 19, n. 7, p. 47, abr. 2015.

REMPEL C. et al. Análise da medicação utilizada por diabéticos e hipertensos. **Caderno Pedagógico**, v. 1, n. 12, p. 241-252, 2015.

RODRIGUES, I. Engenharia Alimentar Processamento Geral de Alimentos “Liofilização”, 2008. Disponível em: <<http://www.esac.pt/noronha>>. Acesso em: 15 Março 2017.

SALCI M. A.; MEIRELLES B. H. S.; SILVA D. M. G. V. Primary care for diabetes mellitus patients from the perspective of the care model for chronic conditions. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 25, 2017.

SAMPAIO, F. C. et al. In vitro antimicrobial activity of *Caesalpinia ferrea* Martius fruits against oral pathogens. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 124, n. 2, p. 289–294, 15 jul. 2009.

SANTOS, J. R. A. **Caracterização do Estado Sólido e sua Influência na Qualidade dos Medicamentos**. 2013. 74 f. Dissertação (dissertação em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2013.

SARAVANAMUTTU, S.; SUDARSANAM, D. Antidiabetic plantas and their active ingredients: a review. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 2, n. 10, p. 3639-3650, 2012.

SCHUSSELE, A.; BAUER-BRANDL. Note on the measurement of flowability according to the European Pharmacopoeia. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 257, p. 301-304, 2003.

SEBANEK, J. **Plant Physiology**. Amsterdam: Ed. Elsevier Science & Technology, 1992. 454 p.

SHARAPIN, N. **Fundamentos de Tecnologia de Produtos Fitoterápicos**. 1. ed. Santa fé de Bogotá: CAB, 2000.

SHITTU, T. A.; LAWAL, M. O. Factors affecting instant properties of powdered cocoa beverages. **Food Chemistry**, v. 100, n. 1, p. 91-98, 2007.

SIENKO, M.J.; PLANE, R.A. **Experimental Chemistry**. 4. ed. New York: McGraw-Hill, 1972. p. 31-35.

SILVA, R. M. F. et al. Drying processes employed in extracts of medicinal plants. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 99, p. 2595, 2018.

SILVA, R.M.F. **Peperomia pellucida L. (H.B.K.): Obtenção Tecnológica de Formas Farmacêuticas**. 2010. 186 f. Tese (Doutorado- Departamento de Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010.

SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia da Planta ao Medicamento**. 6. ed. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2017. 1102 p.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMACOGNOSIA - **SBFgnosia**, 2009.

SOUZA, C.R.F. **Estudo comparativo da produção de extrato seco de Bauhinia forficata Link pelos processos spray-dryer e leito de jorro**. 2003. 208 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2003.

SOUZA, C.R.F. **Produção de extratos secos padronizados de plantas medicinais brasileiras: estudo da viabilidade técnica e econômica do processo**

em leite de jorro. 2007. 219 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

SOUZA, T. P. D.E.; LIONZO, M. I. Z.; PETROVICK, P. R. Avaliação da redução da carga microbiana de droga vegetal através do processamento tecnológico: decocção e secagem por aspersão. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 1, p. 94–98, mar. 2006.

SOUZA, V.H. et al. Avaliação do potencial antidiabético de cinco plantas medicinais em ratos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 28, n. 4, p. 609-612, 2009.

TEIXEIRA, H.F. Avaliação da influência de adjuvantes farmacêuticos sobre as características físicas, químicas, tecnológicas e farmacológicas de extratos secos nebulizados de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. *Compositae* - Marcela, **Caderno de Farmácia**, v.13, n.2, p.151-2, 1997.

TOLEDO, A.C.O. et al. Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica. **Revista Lecta**, v. 21, n. 1, p. 7-13, 2003.

UEDA, H. et al. Aldose reductase inhibitors from the fruits of Mart. **Phytomedicine**, v. 8, n. 5, p. 377–381, set. 2001

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). 37th ed., **The United States Pharmacopeia Convention**, Rockville, p. 1209-10, 2014.

VALLADÃO, F. N. et al. Four Brazilian *Maytenus salicifolia* Reissek (Celastraceae) groups studied by TLC and UV/Vis spectrophotometry. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 3, p. 733–739, set. 2009.

VASCONCELOS, C. F. B. et al. Hypoglycaemic activity and molecular mechanisms of *Caesalpinia ferrea* Martius bark extract on streptozotocin-induced diabetes in Wistar rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 137, p. 1533– 1541, 2011.

VIANA, O. DE S. et al. Desenvolvimento de formulações e tecnologia de obtenção de comprimidos revestidos de efavirenz: terapia anti-HIV. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 4, p. 505–511, dez. 2006

VIGGIANO, C.E. Uma revisão sobre diabetes mellitus. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v.3, n. 11, mar. 2007.

VOIGT, R. Pharmazeutische Technologie fur Studium und Beruf, 10., vollst. überab. Aufl., **Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag**, 2005.

VOLPATO, G. T. et al. Revisão de plantas brasileiras com comprovado efeito hipoglicemiante no controle do Diabetes mellitus. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 4, n. 2, p. 35-45, 2002.

VOS, T. ET AL. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: A systematic analysis for the global burden of disease study 2015. **The Lancet**, v. 388, n. 10053, p. 1545–1602, 8 out. 2016.

WAGNER, H.; BLADT. S. **Plant drug analysis**. 2. ed. New York: Springer Verlag, 1996.

WELLS, J. Pré-formulação farmacêutica. In: AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 143-145.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, editor. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, **Switzerland: World Health Organization**; 2009.

YATOO, M. I. et al. Promising Antidiabetic Drugs, Medicinal Plants and Herbs: An Update. **International Journal of Pharmacology**, v. 13, p. 732-745, 2017.

ZAGO, L. M. S.; MOURA, M. E. P. Vinte e dois anos de pesquisa sobre plantas medicinais: uma análise cienciométrica. **Tecnia**, v. 3, n. 1, p. 157-173, 2018.

ZEBISCH K. Protocol for effective differentiation of 3T3-L1 cells to adipocytes.

Analytical Biochemistry, v. 425, p. 88–90, 2012.

ZEITLER P. et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014: type 2 diabetes in the child and adolescent. **Pediatric Diabetes**, v. 15, Suppl 20, p. 26-46, 2014.

ZHANG C. H. et al. Anti-diabetic activities of Gegen Qinlian Decoction in high-fat diet combined with streptozotocin-induced diabetic rats and in 3T3-L1 adipocytes.

Phytomedicine, v. 20, p. 221–229, 2013.

**ANEXO A - DEPÓSITO DO PEDIDO DE PATENTE DE INVENÇÃO INTITULADO
"GRANULADO EFERVESCENTE À BASE DE *Libidibia ferrea* PARA
TRATAMENTO ANTIDIABÉTICO"**

Dados do Pedido

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): Granulado efervescente à base de *Libidibia ferrea* para tratamento antidiabético

Resumo: A presente patente de invenção refere-se ao granulado efervescente à base de *Libidibia ferrea*, para o tratamento antidiabético. Esta formulação contém, como excipientes, polivinilpirrolidona (PVP) K-30, ácido cítrico, ácido tartárico, bicarbonato de sódio, sucralose e água destilada. Para obtenção do extrato seco de *L. ferrea*, foi utilizada a técnica de infusão, seguida por liofilização. O granulado foi manipulado utilizando o processo de granulação por via úmida, apresentando boa solubilidade e estabilidade. Trata-se de uma formulação inovadora, eficiente e de baixo custo, destinada ao tratamento alternativo antidiabético.

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 22/10/2018 às 12:58, Petição 870180143028

Dados do Inventor (72)

Inventor 1 de 10**Nome:** ROSALI MARIA FERREIRA DA SILVA**CPF:** 02532224436**Nacionalidade:** Brasileira**Qualificação Física:** Professor do ensino superior**Endereço:** Rua João Dias Martins, 73, apto. 1103, Boa Viagem**Cidade:** Recife**Estado:** PE**CEP:** 51021-540**País:** BRASIL**Telefone:** (81) 327 21383**Fax:****Email:** rosaliitm@gmail.com**Inventor 2 de 10****Nome:** MARIA JOANELLYS DOS SANTOS LIMA**CPF:** 09546099481**Nacionalidade:** Brasileira**Qualificação Física:** Enfermeiro de nível superior, nutricionista, farmacêutico e afins**Endereço:** Rua Deputado José Francisco de Melo Cavalcanti, nº 522, Caxangá**Cidade:** Recife**Estado:** PE**CEP:** 50980-495**País:** BRASIL**Telefone:** (81) 996 575023**Fax:****Email:** joanellys.lima@hotmail.com**Inventor 3 de 10****PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 22/10/2018 às 12:58, Petição 870180143028