

Influência do processo de secagem e condição de armazenamento de extratos secos de *Bauhinia forficata* e *Passiflora alata* sobre seu perfil de dissolução

SOUZA, C.R.F.*; FERNANDES, L.P.; BOTT, R.F.; OLIVEIRA, W.P.

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Laboratório de P&D em Processos Farmacêuticos (LAPROFAR), Universidade de São Paulo - Av. do Café s/n, Bloco Q, Bairro Monte Alegre, CEP: 14040-903 Ribeirão Preto - SP - Brasil, Tel.: (16) 3602-4185 e-mail: souzacrf@gmail.com

RESUMO: No Brasil, os produtos fitoterápicos são considerados medicamentos, sendo necessário o estabelecimento de estudos que assegurem a manutenção dos requisitos de qualidade durante o processamento e o armazenamento. Testes de dissolução podem ser empregados para se estimar a biodisponibilidade de um fármaco, sendo uma análise rotineira no desenvolvimento e controle de qualidade de medicamentos alopáticos. A determinação do perfil de dissolução de fitoterápicos também pode ser um importante critério para avaliação da sua qualidade lote-a-lote, bem como para os estudos de desenvolvimento e de estabilidade. O objetivo deste trabalho foi investigar a influência dos métodos de secagem e da condição de armazenagem sobre os perfis de dissolução dos flavonoides totais de extratos secos de duas plantas medicinais bastante difundidas no Brasil, a *Bauhinia forficata* e a *Passiflora alata*. Os extratos secos foram produzidos pelo processo de secagem em leito de jorro e em *spray drying*, sendo submetidos a condições de armazenagem aceleradas (temperatura de $40 \pm 2^\circ\text{C}$ e umidade relativa de $75 \pm 5\%$, por um período de 90 dias). Os perfis de dissolução foram obtidos para amostras de extratos secos antes e após o período de armazenagem. O teor de flavonoides totais foi quantificado por espectrofotometria. Os extratos secos de *B. forficata* e *P. alata* apresentaram adequada liberação de flavonoides nos ensaios de dissolução. Os extratos secos de *Passiflora alata* apresentaram completa dissolução dos flavonoides, 92% e 98% dos teores originais após 60 minutos de ensaio, respectivamente para o extrato seco em leito de jorro e em *spray drying*.

Palavras-chave: *Bauhinia forficata*, *Passiflora alata*, processos de secagem, extratos secos padronizados, perfil de dissolução.

ABSTRACT: Influence of the drying process and storage condition on the dissolution behavior of dried extracts of *Bauhinia forficata* and *Passiflora alata*. In Brazil, most of the herbal medicinal products are considered as medicine. Therefore, it is necessary the establishment of tests to guarantee the maintenance of quality requirements during their processing and storage. The dissolution test is used to estimate the bioavailability of drugs and is routinely used in the development and the quality control of allopathic medicines. The determination of the dissolution profile of herbal products can also be an important criterion for assessing the batch-to-batch quality as well as for studies of product development and stability. This work aimed to investigate the dissolution profiles of dried extracts of two medicinal plants widely used in Brazil, the *Bauhinia forficata* and *Passiflora alata*, by assessing the effect of the drying methods and storage condition on the release of the total flavonoid contents. Spouted bed and spray drying were the processes used for the production of the dried extracts. The products were subjected to accelerated storage conditions (temperature of $40 \pm 2^\circ\text{C}$ and relative humidity of $75 \pm 5\%$, for 90 days). The dissolution profiles of the dried extracts, before and after storage, were determined. The concentration of total flavonoids was quantified by spectrophotometry. Adequate dissolution profiles of flavonoids from *B. forficata* and *P. alata* were obtained for all the dried extracts produced. The dried extracts of *Passiflora alata* showed the complete dissolution of flavonoids in the dissolution media investigated, respectively 92% and 98% of flavonoids present in the dried extracts in spouted bed and spray drying after 60 minutes of the dissolution testing.

Key words: *Bauhinia forficata*, *Passiflora alata*, drying process, standardized dried extracts, dissolution behavior.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de um produto fitoterápico pressupõe o conhecimento da seqüência de etapas de transformação e das variáveis envolvidas no processamento, sendo também importante o estabelecimento de parâmetros que permitam sua avaliação de modo adequado e factível (Simões et al., 2004). A avaliação da qualidade dos fitoterápicos abrange também a manutenção de sua composição química e atividade farmacológica durante o período de validade, *shelf-life* (Souza et al., 2013).

Preparações fitoterápicas, na forma sólida (pó), têm sido preferida pela indústria fitofarmacêutica, principalmente por apresentar vantagens relacionadas à homogeneidade de distribuição dos constituintes, maior estabilidade, facilidade de pesagem e manuseio (List & Schimidt, 1984; Oliveira et al., 2006).

A produção industrial de extratos secos oriundos de espécies vegetais, seja para utilização como forma farmacêutica final ou insumo empregado na confecção de outras formas farmacêuticas sólidas, requer estudos prévios de desenvolvimento que englobem o estabelecimento de protocolos de garantia/controle de qualidade de forma a assegurar a constância de sua composição química, segurança e eficácia terapêutica (EMA, 2003; Brasil, 2010; Oliveira et al., 2006, Cortes-Rojas & Oliveira, 2012).

Estudos de dissolução *in vitro* são fundamentais para assegurar a qualidade das formulações sólidas de uso oral, bem como para permitir a otimização das mesmas quando em fase de desenvolvimento (Serra & Storpirtis, 2007). Trata-se, entretanto, de um estudo pouco difundido para preparações fitoterápicas, mas que pode apresentar informações de grande relevância no que diz respeito à biodisponibilidade de ativos de origem vegetal. Entre as dificuldades para a realização deste teste destacam-se a complexidade de composição química dos fitoterápicos e a insuficiência de dados fitoquímicos sobre as matérias primas vegetais que os originou.

Modelos que se fundamentam em estudos da cinética de dissolução possibilitam conclusões a respeito do processo de dissolução de uma determinada formulação, uma vez que permitem conhecer a velocidade do processo, a quantidade máxima dissolvida e condições que podem acarretar mudanças significativas da dissolução (Costa, 2002). A velocidade pela qual o processo de dissolução ocorre determinará, portanto, a liberação do fármaco e a sua absorção pelo organismo. Por esta análise, avalia-se a quantidade de fármaco dissolvida em diferentes intervalos de tempo, obtendo-se um perfil definido

por tempo *versus* porcentagem de fármaco dissolvida. Vários parâmetros cinéticos podem ser descritos a partir desta relação, tais como: constante de velocidade de dissolução (k); tempo de meia-vida de dissolução (t₅₀ %); e, quantidade dissolvida em determinado tempo (Qt) (Serra & Storpirtis, 2007).

Lang & Stumpf (1999), propuseram três categorias para classificar os produtos oriundos de plantas medicinais de acordo com seus componentes ativos, quando conhecidos. A *categoria A* (extratos padronizados) inclui todos os produtos de plantas medicinais no qual a parte ativa esta definida (exemplo, senosídeo e silimarina); a *categoria B* (extrato quantificado) inclui produtos onde o componente ativo não se encontra totalmente elucidado, mas existem classes de substâncias ativas identificadas e a estas são atribuídas as atividades biológicas (exemplos, flavonoides, polifenóis e procinidinas) e a *categoria C*, que inclui os produtos de plantas medicinais onde os princípios ativos individuais não foram identificados, mas são plantas que possuem uso tradicional consolidado na terapia de certas doenças.

A determinação do perfil de dissolução de produtos originados de plantas medicinais, especialmente os classificados nas categorias A e B, apresenta-se como um importante critério de avaliação de sua qualidade lote-a-lote. A aplicação de ensaios de dissolução durante os estudos de desenvolvimento de fitoterápicos na forma sólida pode fornecer informações úteis para a seleção apropriada do tipo e quantidades dos adjuvantes e de técnicas de secagem, podendo ainda servir para a avaliação da estabilidade dos extratos secos durante o armazenamento.

Assim, este trabalho teve por objetivo investigar a influência dos métodos de secagem (leito de jorro e *spray drying*) e da condição de armazenamento sobre os perfis de dissolução dos flavonoides totais de extratos secos duas plantas medicinais bastante difundidas no Brasil, a *Bauhinia forficata* e a *Passiflora alata*.

As plantas medicinais avaliadas neste trabalho são amplamente empregadas na medicina tradicional do Brasil, sendo que a *Bauhinia forficata* apresenta atividade hipoglicemiante (Lino et al., 2004; Pepato et al., 2004; Damasceno et al., 2004); purgativa e diurética (Martins et al., 1994); anti-diarréica e depurativa (Franco, 1996) e tônica renal (Caribe & Campos, 1991) e a *Passiflora alata* é empregada principalmente como sedativo, hipnótico, antiespasmódico e ansiolítico, possuindo ainda efeitos analgésicos e anti-inflamatórios (Duke, 1985; Balle, 1994; Mowrey, 1993; Petry et al., 2001).

MATERIAL E MÉTODOS

Material

Como matérias primas vegetais foram utilizadas folhas secas e moídas (granulometria média de 0,3 mm) de *Passiflora alata* Dryander, adquiridas em um sítio produtor de plantas medicinais localizado na estrada do Gerássio, 3017, no município de Embu Guaçu-São Paulo e de *Bauhinia forficata* Link obtidas na Farmácia Oficina de Ervas, Ribeirão Preto-São Paulo. Cloreto de alumínio, álcool etílico absoluto (LabSynth Produtos para Laboratorio Ltda, Diadema/SP, Brasil), quercetina dihidratada (Sigma-Aldrich St. Louis/MO, USA) foram os reagentes utilizados. Dióxido de silício coloidal (Tixosil 333, Rhodia do Brasil) foi empregado como adjuvante de secagem. Todos os reagentes possuíam grau de pureza pró-análise e/ou encontram-se inscritos na farmacopéia brasileira (Farm. Bras. IV, 1988).

Determinação do teor de flavonoides totais

O teor de flavonoides totais foi quantificado de acordo com método proposto por Souza (1997), com modificações (Souza, 2007). Quercetina padrão foi utilizada como substância de referência e uma solução de cloreto de alumínio a 0,5 % (m/v) foi empregada como reagente de coloração. Após repouso de 30 minutos, a absorbância foi medida em 425 nm, usando-se um espectrofotômetro UV-Vis HP8453 operando o *software Chem-station*.

Preparo das soluções extrativas

As soluções extrativas foram preparadas em um extrator encamisado com controle de temperatura e agitação (200 rpm). Utilizou-se como solvente extrator uma mistura etanol/água, na proporção de 2:1 (m/m). As condições empregadas na extração estão apresentadas na Tabela 1 e foram baseadas em trabalhos anteriores realizados no Laboratório de P&D em Processos Farmacêuticos da FCFRP/USP (LAPROFAR). Os extratos brutos foram filtrados através de um sistema de filtração a vácuo, utilizando um papel de filtro como meio filtrante e concentrados em evaporador rotativo

TABELA 1. Condições de extração empregadas.

Variáveis	<i>Passiflora</i>	<i>Bauhinia</i>
	<i>alata</i>	<i>forficata</i>
Massa planta/solvente (m/m)	1/5	1/5
Temperatura (°C)	70	50
Tempo (h)	1	1
Referências	Bott (2001)	Souza (2003)

até teor de sólidos médio de 10 %, sendo então submetidos ao processo de secagem.

Produção dos extratos secos

Para o preparo da suspensão de alimentação foi adicionado dióxido de silício coloidal (Tixosil-333) ao extrato concentrado, sendo utilizadas proporções de 40 e 80 % (m/m) calculados sobre o teor de sólidos totais do extrato, respectivamente para os extratos de *Passiflora alata* e *Bauhinia forficata*. Para a operação de secagem utilizou-se dois equipamentos de secagem: um secador de leito de jorro utilizando partículas côncavo-cilíndricas de Teflon® como material inerte e um secador tipo spray dryer Lab-Plant modelo SD-05, Reino Unido. Uma descrição detalhada destes equipamentos está apresentada em Souza (2003). As condições operacionais empregadas nos ensaios de secagem encontram-se apresentadas na Tabela 2.

Teste de estabilidade acelerada

O teste de estabilidade acelerada foi realizado segundo preconizado pela Resolução RE nº 1 de 29.07.2005 (Brasil, 2005), à temperatura de 40 ± 2 °C e a umidade relativa de 75 ± 5 %, por um período de 90 dias. Amostras dos extratos secos foram armazenadas em câmara climática modelo 420 CLD-300, Nova Ética e analisadas quanto ao teor de flavonoides totais e a umidade residual, segundo o protocolo proposto por Bott (2008).

Ensaio de dissolução

Os perfis de dissolução dos extratos secos foram realizados em aparelho de dissolução modelo 299, Nova Ética. Utilizou-se o método das pás (*aparatus 2*) com rotação de 100 rpm e meio de dissolução constituído de água destilada à temperatura de $37 \pm 0,5$ °C (volume da cuba = 900 mL), segundo descrito na USP 23 (1995). Os extratos secos e a matéria prima vegetal foram acondicionados em cápsulas gelatinosas duras, as quais foram colocadas dentro de dispositivos (*sinkers*) para garantir a total imersão no meio de dissolução.

Em cada cuba foi adicionado 1 g de extrato seco ou 2 g de matéria prima vegetal. Alíquotas de 10 mL de meio de dissolução foram retiradas em intervalos pré-determinados, com reposição do meio, sendo então determinado o teor de flavonoides totais por espectrofotometria.

A interpretação quantitativa dos valores obtidos nos ensaios de dissolução é facilitada pela utilização de equações genéricas, que traduzem matematicamente a curva de dissolução em função de alguns parâmetros relacionados com a forma farmacêutica (Costa & Lobo, 2001; Costa, 2002). Inúmeros modelos matemáticos foram

TABELA 2. Parâmetros operacionais usados na obtenção dos extratos secos de *Bauhinia forficata* e *Passiflora alata* (Oliveira et al., 2006).

Parâmetros operacionais	Leito de jorro	Spray dryer
H_0 = altura do leito estático (cm)	14	-
γ = ângulo de base cônica (°)	40	-
$W_s/W_{m\acute{a}x}$ = relação percentual entre a vazão de extrato/vazão máxima evaporada (%)	15	15
W_s = vazão mássica de extrato alimentado ao sistema (g/min)	12,1	4,5
Q/Q_{jm} = relação entre a vazão volumétrica de gás de jorro e a vazão de jorro mínimo (-)	1,4	-
W_g = vazão do gás de secagem (kg/s)	0,0340	0,0227
T_{ge} = temperatura de entrada do gás de secagem (°C)	150	150
T_{gs} = temperatura de saída do gás de secagem (°C)	119	90

desenvolvidos com o intuito de descrever a liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica que o contém, como por exemplo, os modelos de ordem zero, primeira e segunda ordem, modelo de Weibull, modelo de Higuchi entre outros (Ofoefule et al., 2001; Costa, 2002). Neste trabalho, os modelos cinéticos de ordem zero ou linear (Equação 1) e o modelo de Weibull (Equação 2) foram utilizados para o ajuste dos dados experimentais de liberação (Costa & Lobo, 2001; Serra & Storpirtis, 2007). Estes modelos também foram empregados na modelagem dos perfis de dissolução dos extratos secos após 90 dias de armazenamento em condições de estocagem acelerada.

$$Q_1 = Q_0 + K \cdot t \quad (1)$$

$$Q_1 = 1 - e^{-(t/t_D)^\beta} \quad (2)$$

Onde: Q_1 é a quantidade relativa do extrato liberado no tempo t ; Q_0 é a quantidade inicial de extrato (em geral, $Q_0 = 0$), K é a constante de liberação de ordem zero (linear), t_D é o tempo correspondente à liberação de 63,2% e β um parâmetro relacionado à forma da curva de dissolução. Os parâmetros K , t_D e β foram empregados na comparação dos resultados, sendo estimados através de análise de regressão, usando o método dos mínimos quadrados.

RESULTADOS e DISCUSSÃO

A determinação do teor de flavonoides totais foi adotada como um ensaio de qualidade da matéria prima vegetal e também de controle do

processo extrativo, sendo utilizada para monitorar a composição química das soluções extrativas e dos produtos secos obtidos. A Tabela 3 apresenta o teor de flavonoides totais da matéria prima vegetal e de suas preparações (extratos secos).

Na secagem no processo leito de jorro, o extrato concentrado é alimentado ao sistema sob a forma de finas gotículas que recobrem a superfície das partículas inertes previamente aquecidas por convecção pelo ar de jorro (temperatura pré-estabelecida). A película úmida é seca por transferência de calor convectiva, fornecida pelo ar aquecido de jorro e por condução do calor absorvido pelas partículas inertes. O processo de secagem continua até que o conteúdo de umidade do material chegue a um valor crítico, quando a camada se torna suficientemente seca para ser fraturada. A camada seca é, então, quebrada e removida da superfície do material inerte devido a colisões partícula-partícula e partícula-parede na câmara de secagem (Souza, 2007).

Na secagem por atomização ou *spray drying*, a transformação de um produto no estado fluido para o estado sólido (pó) ocorre através da dispersão de gotículas do material líquido em uma corrente de gás aquecido (geralmente ar), no interior de uma câmara de secagem. As gotas atomizadas são desidratadas pelo contato com o ar aquecido, gerando uma partícula seca (Masters, 1985), sendo a convecção o principal mecanismo de troca térmica.

Estes distintos processos de secagens podem originar produtos com características físico-químicas diferentes quanto à umidade residual,

TABELA 3. Teor de flavonoides presente na planta moída e extratos secos usados nos ensaios de dissolução.

Matéria prima vegetal	Planta moída		Leito de jorro		Spray drying	
	(mg/g)	(%)	(mg/g)	(%)	(mg/g)	(%)
<i>Bauhinia forficata</i>	1,86	0,19	12,99	1,30	12,94	1,30
<i>Passiflora alata</i>	4,30	0,43	11,03	1,10	10,28	1,03

tamanho de partícula e distribuição granulométrica, estabilidade, solubilidade, etc. Com intuito de avaliar a estabilidade dos extratos secos de *Bauhinia forficata* e *Passiflora alata* produzidos em leite de jorro e *spray drying*, o teor de flavonoides totais e umidade residual foram determinados antes e após a estocagem dos mesmos em condições aceleradas de armazenamento. Os resultados encontram-se na Tabela 4.

De acordo com a Tabela 4, observou-se um aumento significativo no valor da umidade residual após o armazenamento para todos os extratos secos analisados, indicativo de produtos com elevada higroscopicidade. Apesar dos altos teores de umidade em produtos de origem vegetal estarem relacionados à alterações em suas propriedades físicas e químicas, constatou-se pequena diminuição ($\gg 7,8\%$) no teor de flavonoides totais para os extratos secos de *P. alata* (Pa LJ e Pa SD) analisados após 90 dias de estocagem em condições aceleradas. Os extratos secos de *B. forficata* apresentaram redução no teor de flavonoides totais em função do tempo de armazenagem de 26,3% e 33,8% respectivamente, para as amostras Bf LJ e Bf SD.

Em relação à estabilidade física, os extratos secos apresentaram significativas mudanças em suas características físicas, principalmente, alteração na coloração do produto e aglomeração das partículas. Os extratos secos de *Passiflora alata* apresentaram a formação do fenômeno conhecido como *caking* (empacotamento) que leva a consolidação das partículas alterando as propriedades de fluidez do material.

Para se avaliar a influência dos processos de secagem e período de armazenagem sobre os perfis de liberação dos flavonoides totais presentes na matéria prima vegetal e nos extratos secos realizou-se ensaios de dissolução. Os perfis de liberação no tempo zero da *Bauhinia forficata* material vegetal (Bf DV) e suas preparações (Bf SD e Bf LJ) estão apresentados na Figura 1. As linhas contínuas e tracejadas apresentadas nas Figuras 1 a 3, representam ajustes dos dados experimentais

de liberação utilizando-se os modelos cinéticos de ordem zero ou linear (Equação 1) e o modelo de Weibull (Equação 2), sendo os parâmetros ajustados e respectivos coeficientes de determinação (R^2) apresentados na Tabela 5.

O material vegetal (Bf DV) apresentou perfil de dissolução distinto em relação aos apresentados pelos extratos secos (Bf LJ e Bf SD). A quantidade de flavonoides liberada do material vegetal durante o ensaio de dissolução representou apenas 23% do seu conteúdo total, muito inferior à quantidade liberada pelos extratos secos. Os perfis de dissolução dos extratos secos Bf SD e Bf LJ foram similares. Entretanto, a quantidade final de flavonoides totais liberada para os extratos secos em *spray dryer* (65%) foi ligeiramente inferior em relação aos obtidos pelo processo leite de jorro (85%).

A Figura 2 apresenta os perfis de dissolução

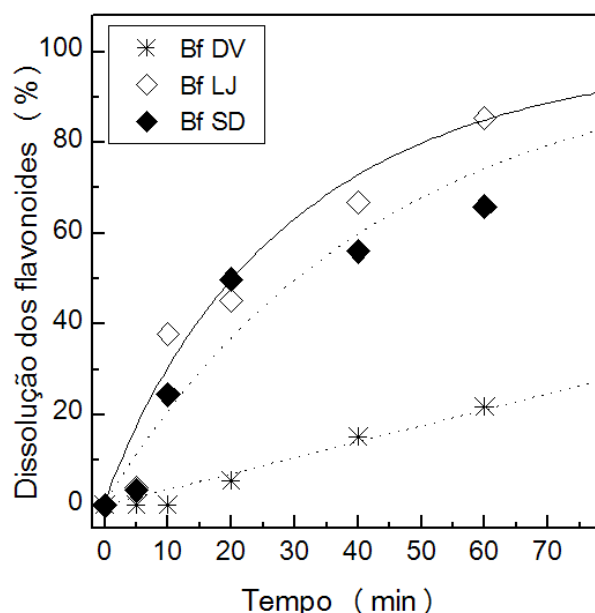


FIGURA 1. Perfil de liberação da *Bauhinia forficata* matéria prima e de suas preparações tecnológicas (extratos secos).

TABELA 4. Teor de umidade e flavonoides totais dos extratos secos no tempo zero (T_0) e após 90 dias de estocagem em condições aceleradas (T_{90}).

Extrato seco	Umidade residual (%)		Teor de flavonoides (mg/g)	
	T_0	T_{90}	T_0	T_{90}
Bf LJ	3,4	8,4	12,99 ± 0,18	9,58 ± 0,82
Bf SD	3,4	11,8	12,94 ± 0,17	8,57 ± 0,25
Pa LJ	2,5	12,9	11,03 ± 0,10	10,17 ± 0,52
Pa SD	4,5	12,2	10,28 ± 0,23	9,49 ± 0,79

Bf: *Bauhinia forficata*; Pa: *Passiflora alata*; LJ: leite de jorro; SD: *spray drying*

para a *Passiflora alata* (Pa DV) e suas preparações (Pa LJ e Pa SD). A liberação de flavonoides foi superior nos extratos secos quando comparado com a matéria prima vegetal. Após 10 minutos de ensaio, a liberação dos flavonoides foi de 25 % para a matéria prima vegetal (Pa DV), de 29 % para os extratos secos em *spray drying* (Pa SD) e de 27 % para os extratos secos em leito de jorro (Pa LJ). Após 60 minutos de ensaio, o extrato seco Pa SD liberou 98 % do conteúdo de flavonoides presentes. Resultado semelhante foi encontrado para os ensaios com o extrato seco Pa LJ onde a taxa de liberação dos flavonoides após 60 minutos de ensaio foi de 92 %.

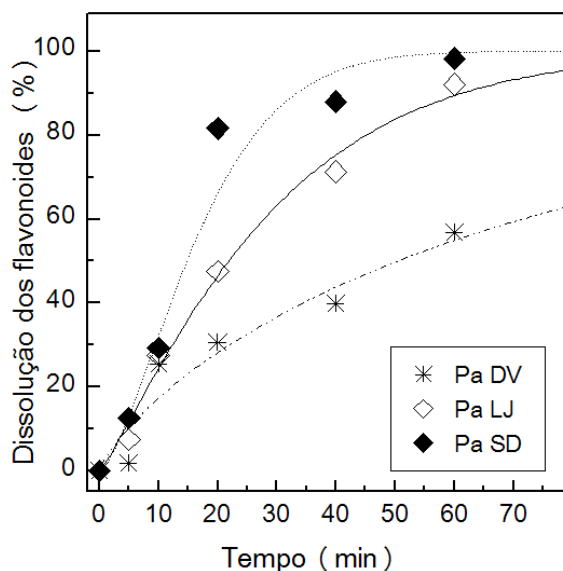


FIGURA 2. Perfil de liberação da *Passiflora alata* matéria prima vegetal e de suas preparações tecnológicas (extratos secos).

Através destes resultados fica evidente que a avaliação do perfil de dissolução é uma etapa fundamental na seleção da apresentação de uma preparação vegetal (comprimidos, cápsulas, extratos secos). Desta forma, ao se trabalhar com material vegetal e suas preparações, a avaliação do perfil de dissolução das diferentes amostras durante a etapa de desenvolvimento de formas farmacêuticas pode fornecer informações úteis para garantir a qualidade e eficácia, e assim, o efeito terapêutico desejável do produto.

Os extratos secos submetidos ao teste de estabilidade acelerada também foram analisados quanto aos seus perfis de liberação através do ensaio de dissolução. A Figura 3 apresenta os perfis de liberação dos extratos de *Bauhinia forficata* e *Passiflora alata* secos em leito de jorro e em *spray drying* após armazenamento em câmara climática por 90 dias.

A Tabela 5 apresenta os resultados do ajuste dos modelos cinéticos de primeira ordem (apenas para a Bf DV) e de Weibull aos resultados experimentais de dissolução dos extratos secos. Os extratos secos Pa LJ, Pa SD, Bf LJ, Bf SD no tempo zero e após o período de armazenagem apresentaram ótima concordância com o modelo de Weibull, apresentando linearidade entre o logaritmo da quantidade de flavonoides totais dissolvido em função do logaritmo do tempo.

Os extratos secos Bf LJ e Bf SD apresentaram 63,2 % da liberação de flavonoides (t_b) em 30 e 44 minutos de ensaio, respectivamente. Após armazenagem, o parâmetro t_b manteve-se aproximadamente inalterado para o extrato seco Bf LJ, porém à 18 minutos para o extrato seco Bf SD. Os extratos secos Pa LJ e Pa SD, apresentaram 63,2 % da liberação dos flavonoides em 20 e 30 minutos de ensaio, respectivamente e nenhuma alteração nestes valores foi observada em função do período de armazenagem. Valores de b , parâmetro relacionado à forma da curva de dissolução, foram diferentes para os extratos secos antes e após o período de armazenagem, indicando possíveis alterações no produto durante a armazenagem.

A cinética de liberação pode ser afetada por fatores relacionados às propriedades físico-químicas de constituintes utilizados na elaboração da forma farmacêutica (polimorfismo, cristalinidade, tamanho de partícula, solubilidade). No caso da produção de produtos de origem vegetal na forma de pó, suas propriedades físico-químicas são influenciadas pelo tipo de processo de secagem, projeto do secador, condições operacionais adotadas, tipo e quantidade de adjuvante de secagem, características reológicas da composição de alimentação, entre outras variáveis de processo (Souza, 2007).

As diferenças entre o comportamento de dissolução dos extratos obtidos por leito de jorro e *spray drying* podem ser atribuídas aos distintos mecanismos de secagem envolvidos. Para o *spray drying*, o material alimentado ao sistema é desidratado ao entrar em contato com o ar de secagem aquecido o que confere ao produto seco uma maior uniformidade. A secagem em leito de jorro ocorre pelo revestimento das partículas inertes com a suspensão de alimentação (extrato concentrado + adjuvantes de secagem). A secagem ocorre por transferência de calor condutiva e convectiva, e posterior remoção da camada seca devido a altas taxas de atrito promovido pela intensa movimentação das partículas no interior da câmara de secagem. As altas taxas de atrito produzem um pó de morfologia mais irregular e com distribuição granulométrica mais heterogênea em relação aos pós obtidos por *spray drying*. Ressalta-se a importância de se conhecer e controlar a

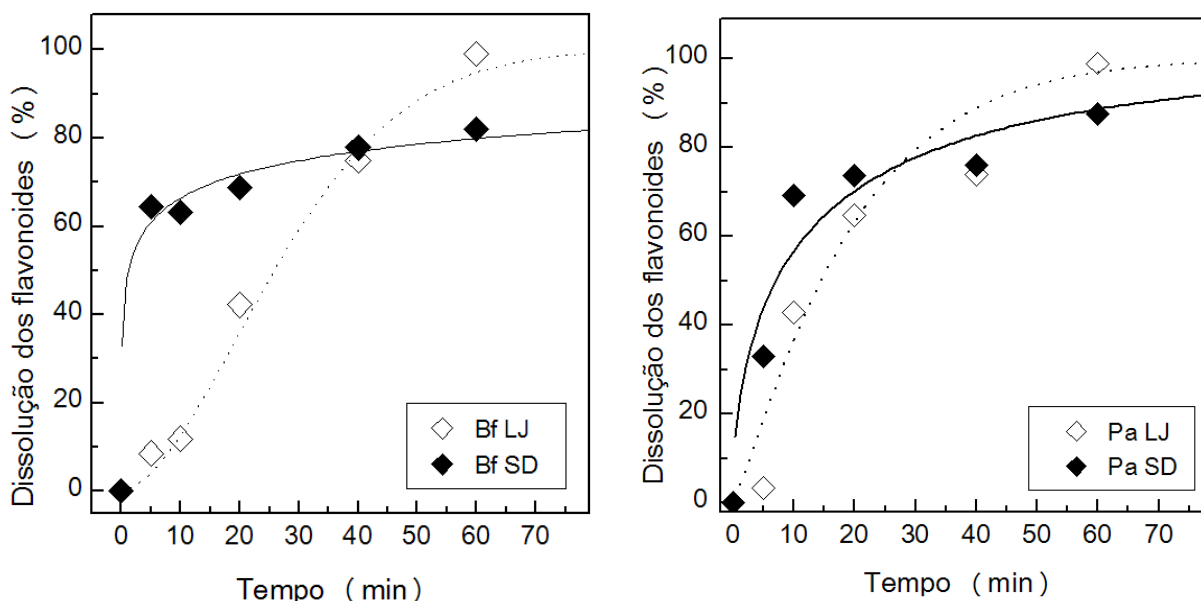


FIGURA 3. Perfis de liberação dos extratos secos em leite de jorro e em *spray drying* após armazenagem em câmara climática sob condições aceleradas (90 dias).

TABELA 5. Ajuste dos dados experimentais de dissolução das matérias primas vegetais e extratos de *Bauhinia forficata* e *Passiflora alata* ao modelo linear e de Weibull.

Condições operacionais		Resultados do ajuste (modelo de Weibull)		
		t_0 (min)	β	R^2 (-)
T_0	Bf DV	*	0,0035	0,956
	Bf LJ	30	0,919	0,956
	Bf SD	44	0,985	0,915
T_0	Pa DV	10	0,310	0,951
	Pa LJ	30	1,162	0,992
	Pa SD	19	1,480	0,966
T_{90}	Bf LJ	32	1,726	0,914
	Bf SD	18	0,207	0,985
T_{90}	Pa LJ	30	0,972	0,938
	Pa SD	20	0,524	0,962

Bf: *Bauhinia forficata*; Pa: *Passiflora alata*; DV: matéria prima vegetal; LJ: leite de jorro; SD: *spray drying*; *: Regressão linear; T_0 : tempo inicial (0 dias); T_{90} : tempo final após armazenagem (90 dias)

distribuição granulométrica de pós farmacêuticos e fitofarmacêuticos devido a influencia causada por esta propriedade não somente sobre as taxas de liberação dos princípios ativos, mas também nas características de fluidez e de compactação dos pós. Essas características são importantes nas etapas posteriores de processamento do produto como, por exemplo, enchimento de cápsulas e produção de comprimidos. No entanto, outros estudos devem ser realizados com intuito de identificar as propriedades físico-químicas dos extratos responsáveis por estas diferenças.

As características biofarmacotécnicas de formas farmacêuticas sólidas são principalmente delineadas pelo ensaio de dissolução *in vitro*, uma vez que este processo é, geralmente, etapa limitante para a absorção de princípios ativos. Assim, uma abordagem precisa em relação ao perfil e cinética do processo de dissolução permite a obtenção de dados mais conclusivos em relação às formulações em estudo.

A matéria prima vegetal pulverizada comercializada pode ser uma alternativa menos onerosa que as preparações de extratos sendo

que elas não requerem excipientes adicionais na formulação e mostram suficiente qualidade farmacêutica, como resistência a umidade, estabilidade e boas propriedades de fluidez. Porém, esta afirmativa somente é verdadeira para preparações contendo matéria prima vegetal pulverizada que apresentam adequado perfil de dissolução, similar ao de outras preparações, por exemplo, extratos secos padronizados. Em muitas situações, a disponibilidade *in vitro* do material vegetal (geralmente comercializado na forma de capsulas), pode ser muito inferior à apresentada por extratos secos padronizado, o que pode comprometer a eficácia terapêutica do produto.

É importante enfatizar a relevância do processo de preparação do produto e dos excipientes utilizados para maximizar a absorção e dissolução dos princípios ativos, levando a uma otimização da qualidade e eficácia do produto.

Excipientes utilizados na formulação podem influenciar na solubilidade e molhabilidade dos princípios ativos exercendo um menor efeito na sua difusividade. Além do mais, o tamanho, distribuição granulométrica e forma das partículas de extrato seco utilizado no preparo de uma preparação fitofarmacêutica podem exercer importante papel nas taxas de liberação do ativo.

CONCLUSÃO

Os resultados deste trabalho mostraram que o processo de secagem utilizado na obtenção dos extratos secos (leito de jorro e/ou por *spray dryer*) influem na liberação dos flavonoides totais, modulando o perfil de dissolução. Os extratos secos de *Passiflora alata* obtidos por *spray drying* liberaram 98% dos flavonoides totais após 60 minutos de teste de dissolução. Para a *Bauhinia forficata*, a maior liberação de flavonoides foi de 85 % para os extratos secos em leito de jorro. O modelo de Weibull foi aplicado com sucesso para os resultados experimentais de dissolução dos extratos secos de *Passiflora alata* e *Bauhinia forficata*, independente do processo de secagem utilizado. Nenhuma diferença significativa foi constatada nos perfis de dissolução dos extratos secos estudados antes e após o período de armazenamento em condições aceleradas. Os ensaios de dissolução mostram-se um meio eficiente de caracterização da qualidade biofarmacêutica de fitoterápicos presentes na forma sólida oral, possibilitando o controle da qualidade farmacêutica e permitindo a detecção de eventuais desvios em relação aos padrões de qualidade inicialmente pretendidos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem FAPESP e ao CNPq pelo suporte financeiro.

REFERÊNCIAS

- BALEE, W. **Footprints of the Florest, Ka'apor Ethnobotany – the historical ecology of plant utilization by Amazonian people**. Columbia University Press, New York, 1994.
- BOTT, R.F. **Estudo comparativo da produção de extrato seco de plantas medicinais pelos processos *spray dryer* e leito de jorro**, Ribeirão Preto, SP, FCFRP/USP (Relatório Interno de Iniciação Científica do Programa PIBIC CNPq/USP), 2001.
- BOTT, R.F. **Influência do processo de obtenção, das condições de armazenagem e das propriedades físico-químicas sobre a estabilidade de extratos secos padronizados de plantas medicinais**. 2008. 182p. Ribeirão Preto, Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto.
- BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, RDC nº 14, de 31 de março de 2010. **Regulamenta o registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil**, Diário Oficial da União (DOU nº 63); Poder Executivo, Brasília, 05 de abril de 2010.
- BRASIL. **Resolução RE nº 1**, de 29 de julho de 2005. Determinar a publicação do guia para a realização de estudos de estabilidade. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 2005.
- CARIBÉ, J.; CAMPOS, J.M. **Plantas que ajudam o homem**. São Paulo: Cultrix -Pensamento, 1991.
- CORTÉS-ROJAS, D.F.; OLIVEIRA, W.P. Physicochemical properties of phytopharmaceutical preparations as affected by drying methods and carriers. **Drying Technology**, v.30, p.921-34, 2012.
- COSTA, P.J.C. Avaliação *in vitro* da bioequivalência de formulações farmacêuticas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.38, n.2, p.141-53, 2002.
- COSTA, P.J.C.; LOBO, J.M.S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.13, p.123-33, 2001.
- DAMASCENO, D.C.; VOLPATO, G.T.; CALDERON, I.M.P.; AGUILAR, R.; RUDGE, M.V.C. Effect of *Bauhinia forficata* extract in diabetic pregnant rats: maternal repercussions. **Phytomedicine**, v.11, n.2, p.196-201, 2004.
- DUKE, J.A. **Handbook of medicinal herbs**. Boca Ranton, CRC Press, 1985.
- EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) **Points to consider on the biopharmaceutical characterisation of herbal medicinal products**, 2003.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA**, 3 ed. São Paulo: Andrei, 1988.
- FRANCO, L.L. **As sensacionais plantas medicinais, campeãs de poder curativo**. Curitiba: Santa Mônica, 1996, 241p.
- LANG, F.; STUMPF, H. Considerations on future pharmacopoeial monographs for plant extracts. **Pharmeuropa**, v.11, p.268-75, 1999.

- LINO, C.S.; DIOGENES, J.P.; PEREIRA, B.A.; FARIA, R.A.; ANDRADE NETO, M.; ALVES, R.S.; QUEIROZ, M.G.; De SOUSA, F.C.; VIANA, G.S. Antidiabetic activity of *Bauhinia forficata* extracts in alloxan-diabetic rats. **Biological Pharmaceutical Bulletin**, v.27, n.1, p.125-27, 2004.
- LIST, P.H.; SCHIMIDT, P.C. **Phytopharmaceutical technology**. CRC Press, 1984.
- MARTINS, E.R.; CASTRO, D.M.; CASTELLANI, D.C.; DIAS, J.F. **Plantas medicinais**. Viçosa: Imprensa Universitária da Universidade Federal de Viçosa, 1994, 220p.
- MASTERS, K. **Spray drying handbook**. George Godwin, Ltd., London, 3rd Ed., 1985.
- MOWREY, D.B. **Herbal tonic therapies**. New Canaan, Keats Publishing, 1993.
- OFOEFULE, S.T.; UDEOGARANYA, P.O.; OKONTA, J.M. Prediction of in vitro bioavailability of six brands of ciprofloxacin film coated tablets using the concept dissolution efficiency (DE). **Bollettino Chimico Farmaceutico**, v.140, n.3, p.187-91, 2001.
- OLIVEIRA, W.P.; BOTT, R.F.; SOUZA, C.R.F. Manufacture of standardized dried extracts from medicinal Brazilian plants. **Drying Technology**, v.24, n.4, p.523-33, 2006.
- PEPATO, M.T.; BAVIERA, A.M.; VENDRAMINI, R.C.; BRUNETTI, I.L. Evaluation of toxicity after one-months treatment with *Bauhinia forficata* decoction in streptozotocin-induced diabetic rats. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v.4, n.7, 2004. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1472-6882/4/7>>, Acesso em: 18 de setembro de 2004.
- PETRY, G.; ORTEGA, G.; SILVA, B. Flavonoid content assay: influence of the reagent concentration and reaction time on the spectrophotometric behavior of the aluminum chloride – flavonoid complex. **Pharmazie**, v.56, n.6, p.465-70, 2001.
- SERRA, C.H.R.; STORPIRTIS, S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED %). **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.43, n.1, p. 79-88, 2007.
- SIMÕES, S.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GUSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. **Farmacognosia da Planta ao Medicamento**, 5ª ed., Ed. UFSC, 2004.
- SOUZA, C.R.F. **Estudo comparativo da produção de extrato seco de *Bauhinia forficata* Link pelos processos spray dryer e leito de jorro**. 2003. 179p. Ribeirão Preto, Dissertação - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto.
- SOUZA, C.R.F. **Produção de extratos secos padronizados de plantas medicinais brasileiras: estudo da viabilidade técnica e econômica do processo em leito de jorro**. 2007. 219p. Ribeirão Preto, Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto.
- SOUZA, C.R.F.; RAMOS, D.N.; CORTÉS-ROJAS, D.F.; OLIVEIRA, W.P. Stability testing and shelf live prediction of a spouted bed dried phytopharmaceutical preparation from *Maytenus ilicifolia*. **Canadian Journal of Chemical Engineering**, v.91, n.11, p.1847-855, 2013.
- SOUZA, K.C.B. **Desenvolvimento de metodologias analíticas e tecnológicas na obtenção de extratos secos nebulizados de *Passiflora edulis* variedade flavicarpa**. 1997. 141p. Porto Alegre, Mestrado – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- UNITED STATES PHARMACOPEIA** 23 ed., United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, USA, 1995.