

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Parâmetros de produção e caracterização de produto seco de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reissek – Celastraceae - em torre de secagem por aspersão

Dissertação de Mestrado

OLIVIA WERNER OLIVEIRA

PORTO ALEGRE, 2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Parâmetros de produção e caracterização de produto seco de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reissek – Celastraceae - em torre de secagem por aspersão

Dissertação apresentada
por **Olivia Werner Oliveira**
para obtenção do GRAU
DE MESTRE em Ciências
Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Tit. Dr. Pedro Ros Petrovick

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 19.12.2008, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. George González Ortega

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^a. Dr. Letícia Scherer Koester

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Luiz Alberto Lira Soares

Universidade Federal de Pernambuco

O48p Oliveira, Olivia Werner
Parâmetros de produção e caracterização de produto seco de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reissek – celastraceae – em torre de secagem por aspersão / Olívia Werner Oliveira – Porto Alegre: UFRGS, 2009. – 94 p.: il., gráf., tab.

Dissertação (mestrado). UFRGS. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas.

1. *Maytenus ilicifolia*: extrato seco. 2. Celastraceae. 3. Secagem por aspersão. 4. Parâmetros de processo. 5. Tecnologia farmacêutica. I. Petrovick, Pedro Ros. II. Título.

CDU: 615.453.2

Bibliotecária responsável:
Margarida Maria Cordeiro Fonseca Ferreira – CRB10/480

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Desenvolvimento Galênico, empregando também equipamentos da Central Analítica, do Centro de Desenvolvimento Tecnológico Farmacêutico (CDTF), da Faculdade de Farmácia e do Laboratório de Materiais Cerâmicos (LACER) do Curso de Engenharia de Materiais da UFRGS, com recursos financeiros de auxílio de bancada do CNPq destinados ao Orientador.

“Acreditar em algo e não vivê-lo é desonesto”

Mahatma Gandhi

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Pedro Ros Petrovick, que proporcionou a minha inserção na pesquisa científica. Agradeço pela orientação, responsabilidade, oportunidades concedidas e principalmente por ter sempre confiado.

Ao professor Dr. George Ortega pela atenção, auxílio e contribuições prestadas a este trabalho.

Ao CDTF, por disponibilizar as instalações necessárias para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Laboratório de Materiais Cerâmicos (LACER) do Curso de Engenharia de Materiais da UFRGS pelas análises granulométricas.

Aos meus colegas de Laboratório de Desenvolvimento Galênico, especialmente a Sílvia M. Piran, Gustavo L. Borré e Samuel Kaiser, pela enorme disponibilidade e auxílios prestados, mesmo não estando vinculados ao meu trabalho.

A Cabral Pavei pelo incentivo, atenção, pelos aprendizados durante o estágio e o mestrado e por ter sempre me ajudado no decorrer deste trabalho.

Aos professores Flávio Henrique Reginatto e Simone Quintana pelo apoio e incentivo nessa jornada.

A Patrícia Silveira de Souza, pelo carinho, apoio, e por tudo que fizeste para que este sonho se tornasse realidade.

Aos meus pais Nilvi e Humberto, pelo amor, apoio, estímulo, pela presença constante, pelas orações e ensinamentos. Por terem me mostrado a importância do conhecimento, mas principalmente por terem me ensinado a utilizá-lo com humildade e honestidade.

A minha irmã Gabriela, pelo amor e compreensão durante os anos de convívio, pelas noites em claro e por ser o maior presente da minha vida.

A Bêlquis Fernandes por ter sempre acreditado, pelo amor, carinho, apoio, paciência, compreensão e por estar ao meu lado incondicionalmente.

SUMÁRIO

Lista de tabelas	xiii
Lista de figuras	xv
Resumo	xvii
Abstract	xix
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 RELEVÂNCIA DO TEMA.....	1
2 OBJETIVOS	3
2.1 Objetivo geral	3
2.2 Objetivos específicos.....	3
3 REFERENCIAIS TEÓRICOS	5
3.1 <i>Maytenus ilicifolia</i> Martius ex Reissek	6
3.1.1 Aspectos fitoquímicos.....	6
3.1.2 Aspectos farmacológicos.....	7
3.1.3 Aspectos botânicos	8
3.1.4 Estudos tecnológicos.....	9
3.2 Secagem por aspersão – <i>spray-drying</i>	10
3.2.1 Apresentação	10
3.2.2 Artigo para publicação: Secagem por aspersão (<i>spray drying</i>) de produtos naturais: bases e aplicações	11
4 PARTE EXPERIMENTAL.....	39
4.1 Materiais e métodos	39

4.1.1 Materiais	39
4.1.1.1 Matéria-prima	39
4.1.1.2 Adjuvantes	39
4.1.1.3 Aparelhos e equipamentos e outros materiais.....	39
4.1.1.4 Reagentes, soluções, substâncias-referências e outras matérias-primas	40
4.1.2 Métodos.....	41
4.1.2.1 Caracterização do dióxido de silício coloidal	41
4.1.2.1.1 Determinação do pH.....	41
4.1.2.1.2 Determinação da perda por dessecação	41
4.1.2.2 Caracterização da matéria-prima	41
4.1.2.2.1 Análise sensorial.....	41
4.1.2.2.2 Análise morfológica	41
4.1.2.2.3 Análise granulométrica	42
4.1.2.2.4 Determinação do pH.....	42
4.1.2.2.5 Determinação da perda por dessecação	42
4.1.2.2.6 Quantificação de catequina por cromatografia líquida de alta eficiência	42
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
5.1 Caracterização do adjuvante dióxido de silício coloidal.....	43
5.2 Caracterização da matéria-prima	43
5.3 Validação de metodologia analítica para quantificação de catequina por CLAE.....	47

5.3.1 Apresentação	47
5.3.2 Artigo para publicação: Liquid chromatographic method for catechin assay in <i>Maytenus ilicifolia</i> spray dried extracts	49
5.4 Influência dos parâmetros de processo nas propriedades tecnológicas dos extratos secos por aspersão de <i>Maytenus ilicifolia</i>	63
5.4.1 Apresentação	63
5.4.2 Artigo para publicação: Influence of process parameters on the technological properties of <i>Maytenus ilicifolia</i> spray dried extracts	65
6 CONCLUSÕES	89
7 REFERÊNCIAS	91

LISTA DE TABELAS

3.2 Secagem por aspersão – spray-drying

Tabela 1 Fatores que influenciam o processo de secagem por aspersão e as características do produto final	16
---	----

Tabela 2: Condições operacionais de secagem por aspersão, utilizadas nos estudos descritos.....	29
---	----

5.1 Caracterização do adjuvante dióxido de silício coloidal

Tabela 1 Resultados da avaliação da qualidade do dióxido de silício coloidal.....	43
---	----

5.3 Validação de metodologia analítica para quantificação de catequina por CLAE

Table 1 - HPLC parameters for catechin peak in the standard and in the sample solutions: retention time, retention factor, number of theoretical plates, tailing factor, resolution and separation factor	55
---	----

Table 2 – Linear regression analysis data for catechin in standard solutions and CMI.....	56
---	----

Table 3 Repeatability for catechin	58
--	----

Table 4 SDE results follow by standard deviation and relative standard deviation	60
--	----

5.4 Influência dos parâmetros de processo nas propriedades tecnológicas dos extratos secos por aspersão de *Maytenus ilicifolia*

Table 1 Spray drying parameters according to aqueous extractive dispersions from different medicinal plants.....	69
--	----

Table 2 Matrix of experiments presenting natural and coded values for the four assessed parameters	70
--	----

Table 3 R ² and Ajusted R ² for bulk and tapped densities and for Carr index and Hausner ratio of SPD.....	80
--	----

Table 4 Results for bulk and tapped densities, Hausner ratio and Carr index, for each spray dried product.....	81
Table 5 Scale of flowability according to USP 30 (2007)	82

LISTA DE FIGURAS

3.2 Secagem por aspersão – *spray-drying*

Figura 1- Formação de partícula por secagem por aspersão	14
Figura 2- Fotomicrografias de produtos secos de <i>Maytenus ilicifolia</i> em aumento de 3000 x	15
Figura 3- Torre de secagem por aspersão	20
Figura 4- Aspersor pneumático; aspersor de disco giratório	21
Figura 5- Microfotografia de produto seco por aspersão de <i>Maytenus ilicifolia</i>	23

5.2 Caracterização da matéria-prima (MP)

Figura 1- Fotomicrografia do produto seco por aspersão, matéria-prima	44
Figura 2- Fotomicrografia do produto seco por aspersão, matéria-prima	45
Figura 3- Fotomicrografia do produto seco por aspersão, matéria-prima	45
Figura 4- Fotomicrografia do produto seco por aspersão, matéria-prima	46

5.3 Validação de metodologia analítica para quantificação de catequina por CLAE

Structure of Catechin	50
Figure 1- Representative chromatograms of CMI: method using acetic acid and improved method	54
Figure 2- Representative chromatogram of catechin standard	56
Figure 3- Calibration curve for catechin standard	57
Figure 4- Plot of residues	57
Figure 5- Chromatogram of catechin analyzed by PDA	59
Figure 6- Chromatogram of CMI analyzed by PDA	59

5.4 Influência dos parâmetros de processo nas propriedades tecnológicas dos extratos secos por aspersão de *Maytenus ilicifolia*

Figure 1- Pareto chart of the standardized effects for process yield	73
--	----

Figure 2- S.E.M. microphotographs of commercial extract with magnification of 250 and 1,000 times 76

Figure 3- S.E.M. microphotographs of SDP 1 with magnification of 250 and 1,000 times showing agglomerated and rugged surface 76

Figure 4- S.E.M. microphotographs of SDP 6 with magnification of 1,000 and 3,000 times showing multi-size particles, some spherical with smooth surface 77

Figure 5- S.E.M. microphotographs of SDP 31 and 32 with magnification of 250 times 77

Figure 6- Normal probability plot of standardized effects for bulk density 79

Figure 7- Normal probability plot of standardized effects for tapped density 79

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo verificar a influência dos parâmetros tecnológicos do processo de secagem por aspersão sobre as características do produto obtido a partir de extrato seco de *Maytenus ilicifolia*. Para tanto, foi realizado um estudo exploratório, utilizado um desenho experimental fatorial, analisando quatro parâmetros: a concentração de dióxido de silício coloidal (10 e 30 %), o tempo de dispersão em meio líquido das matérias-primas (0,5 e 4 horas), a temperatura de entrada do ar de secagem na torre de aspersão (150 e 180 °C), e a velocidade de rotação do disco aspersor (9.500 e 11.000 rpm). O teor de umidade residual, a morfologia, a distribuição granulométrica e o fluxo dos pós obtidos, assim como o rendimento do processo e a concentração do marcador catequina foram considerados como respostas ao desenho fatorial. O aumento da temperatura de entrada conduziu a produtos com umidade reduzida e a maior eficiência do processo. A concentração do dióxido de silício coloidal afetou principalmente as propriedades de fluxo e o teor de catequina nos pós produzidos. A maior velocidade de rotação influenciou de modo positivo somente sobre o rendimento do processo.

UNITERMOS: secagem por aspersão, spray drying, parâmetros de processo, *Maytenus ilicifolia*, dióxido de silício coloidal

ABSTRACT

Process parameters and characterization of *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reissek – Celastraceae spray dried products.

The present study aimed to evaluate the influence of technological parameters related to the spray drying process over the product obtained from a *Maytenus ilicifolia* spray dried extract. Therefore, an exploratory study was carried out using an experimental factorial design assessing four parameters: colloidal silicon dioxide concentration (10 – 30 %), dispersion time of the feed material (0.5 – 4 h), air inlet temperature in the spray dryer (150 – 180 °C), and atomizer speed (9,500 – 11,000 rpm). According to an experimental factorial design four parameters were assessed: colloidal silicon dioxide concentration (10 – 30 %), mixing time (0.5 – 4 h), inlet temperature (150 – 180 °C), and atomizer speed (9,500 – 11,000 rpm). Moisture content, morphology, particle size, flow, process yield and catechin concentration were considered as responses of the factorial design. Increasing inlet temperature led to dried products with reduced moisture content and higher process yield. Aerosil content mainly affected flow properties and catechin content in the powders. Atomizer speed at high level only enhanced process yield.

Key Words: Spray drying, process parameters, *Maytenus ilicifolia*, colloidal silicon dioxide

1 INTRODUÇÃO

1.1 RELEVÂNCIA DO TEMA

A técnica de secagem por aspersão tem sido utilizada para produção de fármacos, adjuvantes e produtos intermediários e finais na tecnologia de formas farmacêuticas sólidas (BROADHEAD *et al.*, 1992; SHAW, 1997).

A técnica possibilita a obtenção de partículas esféricas e de distribuição granulométrica homogênea e de elevada estabilidade química, em relação aos materiais líquidos de origem tornando-as apropriadas para a fabricação de outras formas farmacêuticas. Além disso, apresenta outras vantagens que incluem a aplicação tanto para materiais termolábeis quanto resistentes ao calor. A possibilidade de uso contínuo e a rapidez do método justificam os altos custos de investimento (MASTERS, 1985; BROADHEAD *et al.*, 1992; AULTON, 2002; ÇELIK e WENDEL, 2005).

Atualmente a secagem por aspersão tem sido empregada para diferentes finalidades, entre elas: granulação, produção de adjuvantes e produtos intermediários para fitomedicamentos, microencapsulação de sólidos e líquidos, modificação das propriedades biofarmacêuticas e produção de micro e nanopartículas poliméricas (...SOARES 2002; ÇELIK e WENDEL, 2005; RAFFIN *et al.*, 2006).

Com o objetivo de obter produtos intermediários com melhores características tecnológicas, este processo tem obtido resultados satisfatórios no desenvolvimento de produtos farmacêuticos oriundos de plantas medicinais (BASSANI *et al.*, 2005).

No Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, a técnica de secagem por aspersão tem sido aplicada para diversos produtos de origem vegetal (CAMPOS, 1996; CARVALHO, 1997; DE PAULA, 1997; DE SOUZA, 1997; COUTO, 2000; SOARES, 2002; SILVA, 2003).

As condições operacionais modificam as características dos produtos finais obtidos por secagem por aspersão. Portanto, é de suma importância a avaliação desses parâmetros, visando garantir a homogeneidade dos lotes e um produto final

de qualidade (FOSTER e LEATHERMAN, 1995; WENDEL e ÇELIK, 1998; RAFFIN *et al.*, 2006).

Com base nesses pressupostos, o presente trabalho propõe verificar os parâmetros operacionais em torre de secagem por aspersão avaliando as características do produto obtido pela variação destes, visando realizar um estudo exploratório sobre o processo.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a influência dos parâmetros tecnológicos do processo de secagem por aspersão em torre de aspersão Production Minor - NIRO sobre as características do produto obtido a partir de extrato seco de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reissek – Celastraceae (espinheira-santa).

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Avaliar as características tecnológicas e físico-químicas dos produtos obtidos a partir da variação de parâmetros relacionados ao produto de partida e ao ciclo operacional.

3 REFERENCIAIS TEÓRICOS

Indubitavelmente os produtos oriundos de plantas possuem um papel importante na sociedade contemporânea, não só pela melhora apresentada na qualidade de vida da população, mas também por seus benefícios no campo econômico dos países em desenvolvimento, proporcionando igualmente uma maior autonomia no gerenciamento de suas políticas internas, nomeadamente de saúde (OKIGBO e MNEKA, 2006). Entretanto, o índice de medicamentos originados de plantas ainda mostra-se baixo, ficando em um patamar de apenas 30 % (DEVIIENNE *et al.*, 2004).

Durante a década de 90, o âmbito de utilização da medicina tradicional deixou de ser restrito aos países em desenvolvimento, expandindo-se a níveis mundiais. Essa ampliação deu espaço para novas preocupações, tanto para as autoridades públicas quanto para a população como um todo, no que tange à segurança, eficácia e controle de qualidade, pertinentes às plantas medicinais e aos fitomedicamentos (WHO, 1999; WHO, 2000).

Devido à importância dos produtos naturais derivados de planta, o desenvolvimento de fitomedicamentos tem se destacado na área farmacêutica brasileira (CALIXTO, 2005). Salienta-se a edição de legislação federal (BRASIL, 2006a; 2006b), que abriram novas perspectivas para estes produtos.

Assim como para as demais classes de medicamentos, a implementação das Boas Práticas de Produção e de Controle de Qualidade é fundamental no desenvolvimento e na obtenção dos fitomedicamentos (SONAGLIO *et al.*, 2004). O processo legal de regulamentação e a legislação para produtos fitoterápicos vigentes no Brasil para a autorização de produção e comercialização de medicamentos fitoterápicos encontram-se na RDC ANVISA 48/2004 (BRASIL, 2004a) e na RE ANVISA 91/2004 (BRASIL, 2004b), que citam a necessidade de validação dos processos tecnológicos como requisito no sistema de qualidade de produção.

Em um contexto geral, a utilização de extratos de plantas para propósitos medicinais tem suscitado maior interesse nos últimos anos. No entanto, extratos secos são preferidos aos líquidos por suas inúmeras vantagens, dentre as quais incluem-se, a maior estabilidade por eles gerada, a padronização mais fácil, a maior concentração de compostos ativos e também a possibilidade de utilização para a

manufatura de diferentes tipos de formas farmacêuticas sólidas (PAGLIARUSSI *et al.*, 2006).

3.1 *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reissek

A matéria-prima, eleita como objeto de estudo neste trabalho, é constituída pelo extrato seco das folhas *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reissek, da família Celastraceae. O farmacógeno é utilizado na medicina popular devido ao efeito analgésico, antiinflamatório e, principalmente, antiulcerogênico (CÔRREA, 1984; SIMÕES *et al.*, 1998), este confirmado em estudos clínicos (CARLINI, 1988).

Maytenus ilicifolia é uma planta originária da América do Sul, sendo comumente encontrada nas matas do Rio Grande do Sul (SIMÕES *et al.*, 1986). As folhas são amplamente utilizadas no Brasil na medicina tradicional, é conhecida popularmente como espinheira-santa, sombra-de-touro, cancorosa e cancerosa. Tem sido empregada em gastralgias, no tratamento de tumores estomacais, antiasmática, contraceptiva, antisséptica, diurética e cicatrizante (SIMÕES *et al.*, 1998).

A droga encontra-se inscrita na Farmacopéia Brasileira IV (F. Bras., 2004) e, no Brasil, existem 13 registros de fitoterápicos simples derivados desta (CARVALHO *et al.*, 2008).

3.1.1 Aspectos fitoquímicos

Estudos fitoquímicos revelaram a presença de polifenóis, taninos e triterpenos. Alguns metabólitos presentes em folhas de *Maytenus ilicifolia* foram caracterizados, tais como, catequina, epicatequina, galocatequina, epigalocatequina que foram detectadas por HPLC e ESI-MS (DE SOUZA *et al.*, 2007). Além destes, triterpenos como friedelan-3 β -ol e friedelina, também são relatados na literatura (QUEIROGA *et al.*, 2000).

Extratos de hexano e acetato de etila obtidos de folhas *Maytenus ilicifolia* foram analisados em um estudo para determinação das propriedades antiinflamatórias e o efeito inibitório em lesões gástricas induzidas. O perfil fitoquímico revela a presença de triterpenos no extrato de hexano e a presença de compostos polifenólicos, como taninos condensados e flavonóides, no extrato de acetato de etila (JORGE *et al.*, 2004).

ZHU e colaboradores (1998) relataram o isolamento de três glicosídeos denominados de ilicifolionosídeo A, B e C.

A espécie *M. aquifolium* apresenta maiores concentrações de triterpenos quando comparada a *M. ilicifolia*, constituintes importantes na defesa contra microorganismos. Por outro lado, *M. ilicifolia* possui níveis de compostos fenólicos que são cerca de três vezes maiores que os presentes em *M. aquifolium*, sendo, portanto menos suscetível aos microorganismos, por conseguinte, apresentando menores índices de triterpenos (PEREIRA *et al.*, 2005).

3.1.2 Aspectos farmacológicos

Produtos secos por aspersão a partir de extrativos de *Maytenus ilicifolia* foram testados para atividade antiulcerativa. Foram preparadas soluções com e sem adjuvantes. Análises por cromatografia em camada delgada verificaram a presença de taninos condensados em ambos os produtos. Os produtos produzidos a partir da solução contendo o adjuvante de secagem dióxido de silício coloidal (Aerosil) demonstraram, em estudo pré-clínico, a melhor atividade farmacológica (CARLINI e PETROVICK, 2000).

Em estudo realizado a partir de folhas *Maytenus ilicifolia*, foi utilizada uma fração enriquecida com o propósito de avaliar as propriedades gastroprotetoras desta planta, bem como seu mecanismo de ação. Os componentes majoritários presentes foram galactitol, representando 25 %, epicatequina, com 3,1 % e catequina, compondo 2 %. Os resultados foram analisados em relação às lesões ulcerativas agudas e crônicas, promovidas, respectivamente, pelo uso de etanol e indometacina. Foi observada a redução da hipersecreção gástrica e dos níveis de óxido nítrico, o que é relacionado, *in vitro*, com a diminuição da atividade H⁺, K⁺-ATPase (BAGGIO *et al.*, 2007).

Vellosa e colaboradores (2006) relataram atividade antioxidante de extratos etanólicos preparados a partir de cascas de raízes de *Maytenus ilicifolia*, efeito atribuído possivelmente a presença polifenóis e flavonóides. O extrato apresentou maior potencial que o antioxidante padrão trolox, porém menor atividade em relação ao ácido úrico frente ao radical ABTS (2,2'-azinobis (3-etilbenzotiazolina 6-sulfona).

Além disso, os triterpenos friedelan-3 β -ol e friedelina foram isolados a partir de folhas de *Maytenus ilicifolia* extraídas com hexano. A atividade antiulcerativa destes triterpenos foi testada frente a lesões induzidas por indometacina. Os resultados revelaram que os triterpenos, separadamente ou em conjunto, não apresentam atividade antiulcerativa (QUEIROGA *et al.*, 2000).

Apesar destes estudos, ainda não há relatos na literatura indicando a correlação da atividade antiulcerativa com algum constituinte específico presente nas folhas de *Maytenus ilicifolia*.

A ANVISA, na RE 89/2004 permite o registro simplificado de produtos das folhas de *M. ilicifolia* contendo extratos e tinturas, padronizados em taninos totais, para a indicação terapêutica em dispepsias e como coadjuvante no tratamento de úlcera gástrica (BRASIL, 2004c).

3.1.3 Aspectos botânicos

Maytenus ilicifolia é descrita como um sub-arbusto ou árvore, podendo alcançar 5 m de altura, sendo ramificado desde a base, até 5 m, com ramos novos glabros, angulosos, tetra ou multicarenados.

As folhas de *M. ilicifolia* possuem aproximadamente 5 cm de comprimento e 2 cm de largura, apresentam forma lanceolada, ápice agudo e base arredondada. A superfície é caracterizada pelo aspecto coriáceo. As células da epiderme contêm oxalato de cálcio (DUARTEA e DEBURB, 2005).

A colheita da espinheira-santa deve ser realizada no outono, por meio da poda dos ramos para posterior retirada das folhas, que é a parte da planta utilizada. A desfolha não é recomendada, uma vez que a poda estimula o maior crescimento do vegetal (MARIOT e BARBIERI, 2006). A primeira colheita deve ser realizada a partir do segundo ou terceiro ano, devido ao crescimento lento das plantas. O rendimento da espinheira-santa é bastante variável, dependendo dos fatores edafo-climáticos, da idade das plantas, do sistema de cultivo, das tecnologias empregadas e do potencial genético (MARIOT e BARBIERI, 2006).

De um total estimado em 160 toneladas/ano de plantas comercializadas como espinheira-santa no Brasil, apenas 21 % corresponde a *M. ilicifolia* e *M. aquifolium* (MARIOT e BARBIERI, 2006).

Ramdomski e colaboradores (2004) caracterizaram e analisaram os ambientes de ocorrência natural de espinheira-santa, considerando características de solo, incidência de luminosidade e aspectos climáticos e biológicos de uma determinada região no estado do Paraná. Devido à distribuição do seu sistema radicular, foi constatado que a espécie apresenta tolerância em relação a diferentes regimes hídricos. Em virtude de processos de adaptação, a ocorrência de *Maytenus ilicifolia* pode ser observada tanto em solos rasos, bem drenados e férteis, como sobre solos em processos de sedimentação e de gleização.

3.1.4 Estudos tecnológicos

Extratos secos de *Maytenus ilicifolia*, produzidos a partir de soluções extrativas aquosas com relação planta/solvente 10:100, e empregando dióxido de silício coloidal como adjuvante de secagem, demonstraram viabilidade tecnológica e mantiveram a atividade biológica, indicando que o processo de secagem por aspersão não provocou alterações nos constituintes químicos responsáveis pela ação (CARVALHO, 1997).

Granulados destes extratos, obtidos por via seca, proporcionaram melhorias tecnológicas e de compressibilidade ao produto seco por aspersão de *Maytenus ilicifolia*. Comprimidos foram produzidos a partir daqueles sendo constatado que as características dos grânulos e a técnica de granulação influenciaram diretamente a dureza e o tempo de desintegração (SOARES *et al.*, 2005a; SOARES *et al.*, 2005b).

Métodos analíticos para a avaliação da qualidade de extratos secos de *Maytenus ilicifolia* foram desenvolvidos e validados. A determinação quantitativa de taninos totais foi avaliada por Soares e colaboradores (2006). A técnica de quantificação dos marcadores catequina e epicatequina por cromatografia líquida de alta eficiência proposta consiste na separação por sistema de gradiente de ácido acético-acetonitrila, utilizando coluna C18, e detecção no ultravioleta no comprimento de onda de 280 nm (SOARES *et al.*, 2004).

3.2 Secagem por aspersão – *spray-drying*

3.2.1 Apresentação

A técnica de secagem por aspersão (*spray drying*) tem sido amplamente aplicada na obtenção de extratos secos com melhores características tecnológicas e maior concentração de constituintes com atividade biológica.

Os extratos secos obtidos por *spray drying* encontram emprego como produtos finais ou intermediários, sobretudo em formas farmacêuticas sólidas, visto que no Brasil há uma predominância dessas no registro de medicamentos fitoterápicos.

As propriedades físico-químicas dos produtos produzidos por *spray drying* são influenciadas por fatores relacionados ao processo, à formulação (material de entrada) e ao equipamento. Nesta revisão são apresentados e discutidos resultados de trabalhos relacionados a parâmetros de processo e formulação, e a aplicações da técnica com enfoque no desenvolvimento de extratos secos oriundos de vegetais, principalmente da flora medicinal brasileira.

A revisão sobre o tema do emprego da secagem por aspersão de produtos de origem vegetal está contida no artigo *Secagem por aspersão (spray drying) de produtos naturais: bases e aplicações*, a ser encaminhado para o periódico **Revista Brasileira de Farmacognosia** e apresentado a seguir, em formato adequado ao exigido pelo periódico. Para facilitar a leitura pela Banca Examinadora as figuras e tabelas foram colocadas próximas ao texto que as referem.

3.2.2 Artigo para publicação: Secagem por aspersão (*spray drying*) de extratos: bases e aplicações

Secagem por aspersão (*spray drying*) de extratos vegetais: bases e aplicações.

Olivia Werner Oliveira; Pedro Ros Petrovick*

Laboratório de Desenvolvimento Galênico; Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Curso de Farmácia; Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Avenida Ipiranga, 2752. Porto Alegre, RS, 90610-000, Brasil.

RESUMO: A maioria dos medicamentos fitoterápicos registrados no Brasil apresenta-se sob a forma farmacêutica sólida, utilizando extratos secos como principal matéria-prima ativa. A técnica de secagem por aspersão (*spray drying*) tem sido amplamente aplicada na obtenção de extratos secos com melhores características tecnológicas e maior concentração de constituintes com atividade biológica. As propriedades físico-químicas dos produtos produzidos por *spray drying* são influenciadas por fatores relacionados ao processo, à formulação (material de entrada) e ao equipamento. Nesta revisão são apresentados e discutidos resultados de trabalhos relacionados a parâmetros de processo e formulação, e a aplicações da técnica com enfoque no desenvolvimento de extratos secos oriundos de vegetais, principalmente da flora medicinal brasileira.

Unitermos: secagem por aspersão, produtos naturais, extratos secos, processo

* *Corresponding author*
Phone: +55 (51) 3308-5643
E-mail address: prpetrovick@farmacia.ufrgs.br

ABSTRACT:

In Brazil, the majority of the approved phytomedicines is formulated as solid dosage forms containing plant dried extracts as active component. Spray drying technique has been widely used to obtain dried extracts presenting better technological characteristics and greater concentration of biological active constituents. Physicochemical properties of such products depend on factors related to process, formulation (inlet material) and equipment. This review presents and discusses some studies related to parameters of process and formulation, as well as some technical applications focusing on the development of dried extract from plants, mainly from the Brazilian medicinal flora.

Keywords: spray drying, natural products, dry extracts, process

Introdução

Em um contexto geral, a utilização de extratos de plantas para propósitos medicinais tem suscitado maior interesse nos últimos anos. No Brasil encontram-se registrados 512 medicamentos fitoterápicos, dos quais mais de 70 % apresentam-se como formas farmacêuticas sólidas (Carvalho et al., 2008). A matéria-prima para estes produtos é constituída, majoritariamente, por extratos secos, os quais dentre as suas vantagens incluem a maior estabilidade química, físico-química e microbiológica, mais fácil padronização, maior concentração de compostos ativos e mais elevada capacidade de transformação em diferentes tipos de formas farmacêuticas sólidas. Entre os procedimentos de secagem, destaca-se a técnica de secagem por aspersão (*spray drying*).

Uma das operações mais freqüentes na produção de medicamentos é a secagem, sendo empregada no processamento de diversos materiais para a obtenção de pós e grânulos. O objetivo principal da secagem farmacêutica é a retirada da água, responsável por propiciar um

meio reacional propício para reações químicas, fenômenos físicos e proliferação microbiana (de Souza et al., 2006; Rankell; Lieberman; Schiffman, 2001; Santos, 2000).

Tendo em vista a predominância de produtos secos oriundos de vegetais como constituintes de medicamentos fitoterápicos e da técnica de secagem por aspersão (*spray drying*) como passo tecnológico da obtenção dos mesmos, este trabalho objetiva apresentar uma revisão dos principais aspectos tecnológicos relacionados ao processo e aplicações da técnica na produção de fitomedicamentos, compilando, em sua maioria, trabalhos realizados no Brasil que utilizaram esta técnica.

Etapas do processo de secagem por aspersão

O processo de secagem por aspersão consiste de três etapas fundamentais. Na primeira fase, o fluído é disperso como gotículas, produzindo uma grande área superficial. Na segunda, ocorre contato destas com uma corrente de ar aquecido, havendo transferência de calor. Na terceira etapa acontece a evaporação do solvente e a formação da partícula sólida (figura 1) (Nonhebel; Moss, 1971; Masters, 1985; Broadhead; Edmond Rouan; Rhodes, 1992; Shaw, 1997; Rankell; Lieberman; Schiffman, 2001).

Com a transferência de calor do ar aquecido às gotículas, o líquido da superfície evapora-se rapidamente. As partículas solidificadas geralmente apresentam o mesmo tamanho e forma da gotícula que as originou. Na última etapa, o produto de secagem é transportado por uma corrente de ar sendo posteriormente coletado (Broadhead; Edmond Rouan; Rhodes, 1992; Shaw, 1997; Rankell; Lieberman; Schiffman, 2001).

A evaporação superficial da gotícula conduz à formação de uma camada de material seco externa. Através desta camada, o líquido situado no interior da gotícula propaga-se para o exterior. Dependendo da elasticidade e da permeabilidade da crosta, serão produzidos distintos materiais secos como esferas intactas, com superfície imperfeita ou fragmentada,

sólidas ou ocas (Rankell; Lieberman; Schiffman, 2001). A figura 2 apresenta fotomicrografias de dois extratos de *Maytenus ilicifolia* secos por *spray drying*, com disco giratório em torre de secagem (Oliveira, 2008).

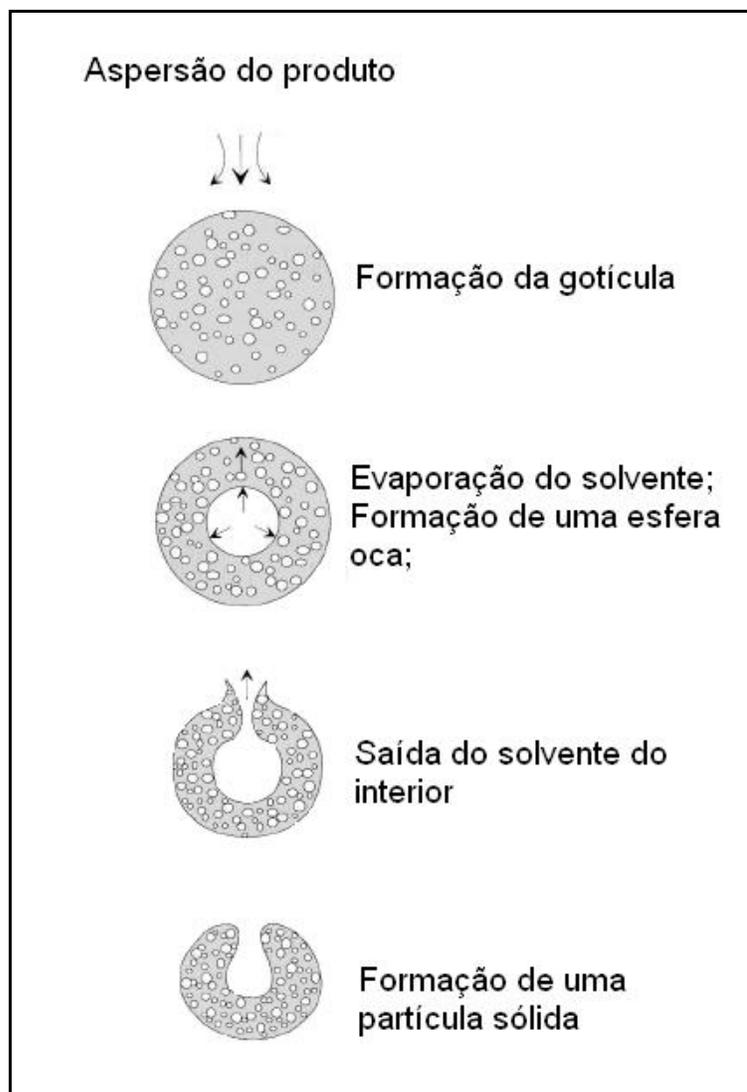


Figura 1: Formação de partícula por secagem por aspersão (adaptada de Cao et al., 2000)

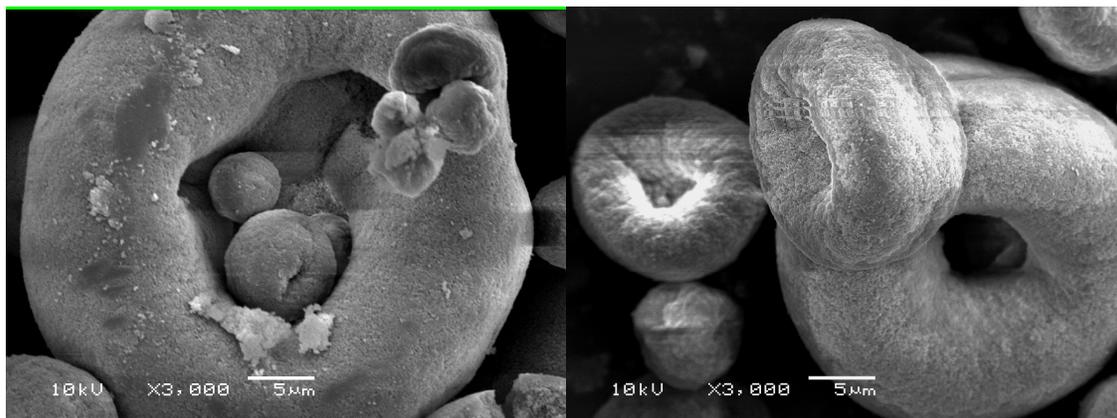


Figura 2: Fotomicrografias de produtos secos de *Maytenus ilicifolia* em aumento de 3000 x.

Fatores que influenciam o processo

Um das respostas mais relevantes afetada pelas condições de operação do processo é a qualidade do produto resultante. As variáveis devem ser controladas visando à obtenção de rendimento e teor de umidade adequados, minimização da agregação de partículas na câmara de secagem (*sticking*) e características tecnológicas específicas. As propriedades do produto são normalmente determinadas pelos fatores relacionados às características do material de entrada e do processamento, isto é, parâmetros de operação e equipamento (tab. 1).

Tabela 1: fatores que influenciam o processo de secagem por aspersão e as características do produto final (Masters, 1985; De Campos, 1996; Soares, 2002; Çelik; Wendel, 2005).

Fatores relacionados	Variáveis
Ao material de entrada	<ul style="list-style-type: none"> - estado de organização (solução, suspensão, emulsão, pasta) - tipo e concentração de adjuvante - concentração de sólidos - viscosidade - tensão superficial - temperatura - solvente
Ao processo	<ul style="list-style-type: none"> - temperatura de entrada e saída - velocidade de aspersão - fluxo de alimentação
Ao equipamento	<ul style="list-style-type: none"> - tipo de aspersor - pressão de aspersão, local e diâmetro - velocidade e diâmetro do disco - dimensão da câmara de secagem

Influência do material de entrada

Entre os fatores relacionados às características do material de entrada, o uso de adjuvantes na técnica de secagem por aspersão é uma prática muito comum. São utilizados como adjuvantes neste processo: amido, ciclodextrinas, dióxido de silício coloidal, fosfato tricálcio, gelatina, goma arábica, lactose, maltodextrina entre outros (Vasconcelos et al., 2005; Silva Júnior et al., 2006).

Para a secagem de extratos derivados de plantas, a seleção e o uso adequado de adjuvantes no processo de *spray drying* é uma fase de fundamental importância, visto que determina a estabilidade e a qualidade dos mesmos, podendo inclusive afetar as características de biodisponibilidade.

O dióxido de silício coloidal, que apresenta elevada superfície específica e alto poder sorvente, tem sido amplamente empregado, apresentando excelentes resultados na obtenção de produtos secos por aspersão a partir de soluções extrativas de diferentes espécies vegetais (de Campos, 1996; de Souza, 1997).

A influência da concentração de dióxido de silício coloidal foi analisada na secagem de soluções extrativas de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reissek. A adição deste adjuvante a 10 % e a 20 %, em relação ao teor de sólidos na solução extrativa, causou redução significativa na higroscopicidade dos produtos secos, não ocorrendo formação de aglomerados (Carvalho, 1997).

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

Extratos secos de *Passiflora edulis* Sims. contendo apenas dióxido de silício coloidal (Aerosil 200) como adjuvante de secagem apresentaram melhores características tecnológicas quando comparados a extratos com hidrolisado de gelatina (Gelita-Sol P) ou a mistura dos dois em diferentes proporções (de Souza et al., 2000).

A viscosidade, o conteúdo de sólidos, a tensão superficial do produto fluido a secar, além do fluxo de alimentação, influenciam diretamente o tamanho de partícula (List; Schmidt, 1989; Shaw, 1997).

A concentração de sólidos presentes no líquido de alimentação exerce grande impacto sobre a eficiência da operação de secagem. Devido ao custo do processo, o *spray dryer* deve operar com o máximo teor de sólidos possível, possibilitando uma utilização adequada do calor (Masters, 1985). Baixas concentrações de sólidos necessitam que grande quantidade de

solvente seja eliminada ou requerem a adição de adjuvantes de secagem, visando à formação de partículas maiores e à otimização do rendimento do processo (de Campos, 1996).

A influência do teor de sólidos no material de partida é refletida no tamanho de partícula e na densidade do produto final. De acordo com Cao et al. (2000), o aumento no conteúdo de sólidos, eleva a viscosidade, resultando em pós com maior densidade. Além disso, quanto menor o conteúdo de sólidos em uma suspensão, maior o espaço oco interno da partícula (*ballooning*), porém as paredes tornam-se menos espessas.

Outro fator importante a ser considerado, é a viscosidade da formulação, pois esta interfere na formação de gotas esféricas. Deste modo, menos energia ou menor pressão são aplicadas quando a viscosidade for baixa. Por outro lado, a viscosidade elevada da formulação impede a formação adequada das gotas durante a aspersão (Soares, 2002), propiciando aumento no tamanho de partícula, devido à formação de gotículas maiores durante a etapa de aspersão (Foster; Leatherman, 1995).

Além disso, a tensão superficial do material a ser seco exerce influencia proporcional sobre a energia gasta para formar as gotículas. A adição de tensoativos é utilizada com a finalidade de reduzir a tensão superficial, propiciando a formação de gotículas menores e aumento na velocidade de aspersão (de Campos, 1996; Soares, 2002).

No que tange a utilização de solventes em secagem por aspersão, além da água, é empregada grande variedade de líquidos orgânicos. Na indústria farmacêutica, álcoois, como etanol, metanol e isopropanol são os solventes orgânicos preferenciais. Um líquido que apresenta ponto de ebulição baixo pode ser a única opção para materiais termolábeis. Assim sendo, as características de secagem dos solventes também devem ser levadas em consideração. Apesar do processo de secagem ser eficiente quando os referidos solventes orgânicos são empregados, o risco de explosão torna a utilização muito perigosa. Devido a

isso, um gás inerte, geralmente o nitrogênio, é utilizado em vez de ar, sendo para tanto necessário um sistema de ciclo fechado (Çelik; Wendel, 2005).

Influência do processo

Em relação ao processo, um dos parâmetros de maior importância é a temperatura do ar de entrada, sendo determinante na qualidade do produto obtido. O aumento na temperatura do material de entrada facilita o processo de secagem, pois normalmente reduz a tensão superficial e a viscosidade, facilitando a formação de gotículas (Soares, 2002). A temperatura de entrada deve ser alta a fim de que o solvente utilizado alcance o ponto de ebulição. Ainda que a temperatura de entrada seja consideravelmente elevada, os sólidos em cada partícula nunca são aquecidos acima da temperatura de saída. A umidade do produto final de secagem é determinada pela temperatura de saída, que por sua vez é dependente da temperatura de entrada. A temperatura do produto aspergido estará aproximadamente 20 °C abaixo da temperatura de saída. O melhor ajuste da temperatura de entrada e saída necessita ser estabelecido para otimização das características físicas do produto (de Campos, 1996; Aulton, 2002).

As mudanças morfológicas das partículas em diferentes locais da câmara de secagem foram avaliadas por Alamilla-Beltran et al. (2005). Essas alterações foram relacionadas à umidade e às temperaturas do processo. Em temperaturas mais baixas foram observadas partículas com menor tamanho, que se apresentaram com uma fina crosta, compacta e irregular.

O ajuste da velocidade de alimentação é realizado com a finalidade de que o líquido presente nas gotículas evapore antes que estas entrem em contato com as paredes da câmara de secagem. Velocidades de alimentação excessivas conduzem à diminuição da temperatura de saída e ao acúmulo do material sobre as paredes da câmara (Masters, 1985; Rankell; Lieberman; Schiffman, 2001).

Através da temperatura do ar de saída e da inspeção das paredes da câmara de secagem é determinado o fluxo de alimentação. Se a temperatura do ar de entrada permanecer constante, uma diminuição na alimentação do líquido acarretará em aumento na temperatura do material de saída (Masters, 1985; Rankell; Lieberman; Schiffman, 2001).

Os componentes presentes em todos os equipamentos são: distribuidor de alimentação, aspersor, fornecedor de ar quente (a), câmara de secagem (b), separador sólido-gás (c) e sistema de recolhimento do produto (d), conforme figura 3 (Masters, 1985).

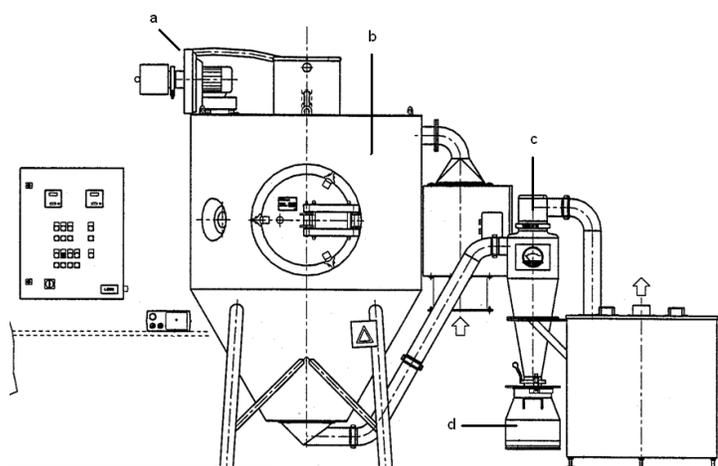


Figura 3: Torre de secagem por aspersão – Production Minor (Niro, GEA)

Através do ciclone, denominado coletor primário, ocorre a separação do produto sólido do gás efluente. O produto que atinge as paredes da câmara de secagem é recolhido no fundo da mesma. O produto recolhido no ciclone apresenta menor tempo de retenção em relação ao produto que permanece na da câmara, sendo este freqüentemente mais denso e propenso a um aquecimento mais prolongado devido ao aumento do tempo de permanência. O produto final seco é, normalmente, resultante da mistura de ambos os produtos.

Existem no mercado diversos tipos de secadores por aspersão. A escolha dos mesmos depende do material a ser seco e das características pretendidas para o produto final (Masters, 1985; Filková; Mujumdar, 1987; Shaw, 1997; Rankell; Lieberman; Schiffman, 2001).

A distribuição e o tamanho de partícula estão relacionados ao tamanho das gotículas formadas pelo processo de aspersão. Portanto, a escolha do tipo do aspersor é fundamental (Filková; Mujumdar, 1987; Broadhead; Edmond Rouan; Rhodes, 1992).

Os aspersores são classificados em três tipos básicos: de pressão, pneumáticos e de disco giratório, sendo estes dois últimos os mais difundidos (figura 4).

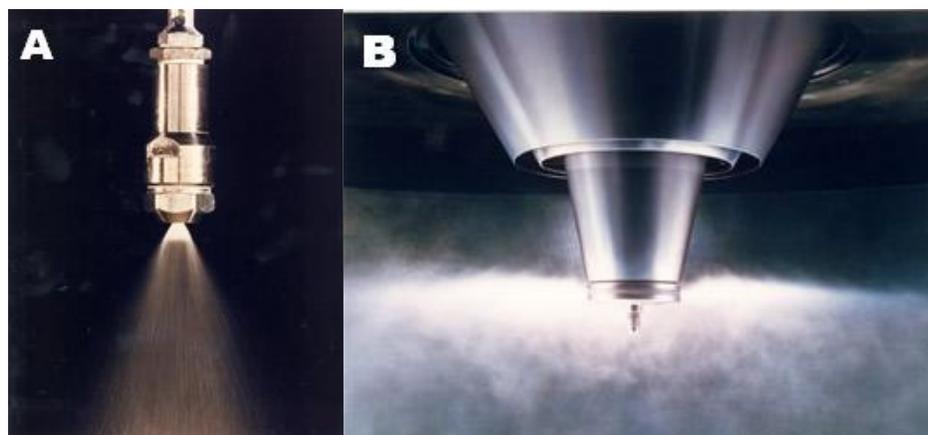


Figura 4: Aspersor pneumático (A); aspersor de disco giratório (B) (Niro Inc.)

Os aspersores pneumáticos e de pressão apresentam a desvantagem de serem mais propensos à oclusão dependendo do material utilizado, embora permitam a obtenção de partículas de tamanhos diversos, de acordo com a escolha do diâmetro interno do bocal injetor. Os aspersores de disco giratório possuem maior aplicação na secagem de produtos farmacêuticos, pois são efetivos para soluções e suspensões, podendo ser empregados para secagem de líquidos de elevada viscosidade ou até mesmo pastas (Masters, 1985; Rankell;

Lieberman; Schiffman, 2001). Dependendo do material de partida e da velocidade de rotação, o diâmetro médio das partículas obtidas pode variar de 15 a 250 μm (Shaw, 1997).

Podem ser citadas como vantagens do uso de aspersor de disco rotatório (Mujumdar, 2000; Filková; Mujumdar, 1987):

- possibilidade da utilização de altas taxas de alimentação em apenas um disco;
- aplicabilidade até mesmo para materiais abrasivos;
- controle do tamanho de partícula por mudanças na velocidade do disco;

Porém, esse tipo de aspersor apresenta como desvantagens o custo e o consumo de energia elevados em comparação aos outros, além da necessidade de câmaras de secagem com diâmetros grandes (Filková; Mujumdar, 1987).

Nos aspersores rotatórios (rotores), o fluído é conduzido ao centro de um disco rotatório, movendo-se em direção a seu limite periférico, sendo a força centrífuga responsável pela desintegração do líquido em gotículas. Velocidades angulares entre 10000 e 30000 rpm são necessárias para discos de diâmetro usual. O tamanho da partícula é inversamente proporcional a velocidade periférica do disco (Filková; Mujumdar, 1987).

Para promover uma densidade apropriada do pó, é necessário o conhecimento da influência dos parâmetros do processo sobre o tamanho da partícula e a distribuição dimensional das mesmas. A distribuição e o tamanho de partícula são relacionados ao tamanho das gotículas formadas pelo processo de aspersão. Portanto, uma predição bem sucedida do tamanho de partícula permite controlar as propriedades do pó como planejado (Filková; Mujumdar, 1987; Broadhead; Edmond Rouan; Rhodes, 1992).

Produtos de alta uniformidade granulométrica são produzidos por aspersores rotatórios, podendo-se controlar o tamanho de partícula através da alteração da velocidade de rotação do

rotor. Em geral, a variação na velocidade de alimentação exerce menor impacto sobre as características dimensionais do produto, sendo menos pronunciada do que as modificações na velocidade de rotação (Filková; Mujumdar, 1987).

As partículas apresentam-se como esferas ocas, exibindo às vezes um pequeno orifício na superfície (figura 5), decorrente da vaporização do líquido contido no interior da esfera (Soares, 2002).

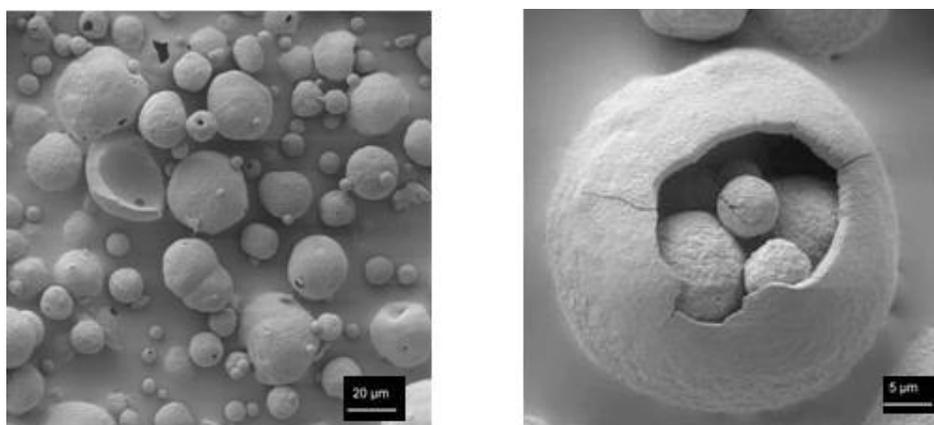


Figura 5: Microfotografia de produto seco por aspersão de *Maytenus ilicifolia* 500 e 2000 x (Soares, 2002)

Vantagens e desvantagens do processo

O processo de secagem por aspersão apresenta diversas vantagens, tais como (Masters, 1985; Shaw, 1997; Aulton, 2002):

- seleção adequada do equipamento com base nas características pretendidas para o produto final;
- controle da uniformidade e do tamanho das partículas do produto pela manipulação das variáveis do processo;

- processo contínuo, podendo ser alteradas condições de operação sem a necessidade de interrupção;

- rapidez e rendimento. A evaporação ocorre em frações de segundos, em virtude da formação de inúmeras gotículas que proporcionam uma grande área superficial para trocas térmicas e transferência de massa;

- baixa agressividade ao produto, o que a faz apropriada para produtos termossensíveis devido ao curto tempo de contato com a fonte de calor, podendo assim, ser empregada com sucesso na produção de produtos intermediários para fitomedicamentos;

- as partículas resultantes apresentam forma esférica uniforme e uma rápida dissolução, devido à grande área específica;

- os custos do processo são baixos.

- Alguns sistemas podem operar em modo de circuito-fechado com um gás inerte para reduzir a oxidação do produto (Aulton, 2002).

Entre as desvantagens acerca da utilização da técnica de secagem por este método podem ser citadas (Broadhead; Edmond Rouan; Rhodes, 1992; Wendel; Çelik,1998):

- o equipamento apresenta grandes dimensões, necessitando de instalações físicas adequadas;

- O custo inicial é alto, pois necessita de investimento em instalações. Porém, o valor do produto final pode justificar o ônus inicial.

Aplicações da técnica e sua interferência na qualidade dos produtos

Os trabalhos relacionados à técnica de secagem por aspersão direcionam-se para a obtenção do produto seco e para a utilização do mesmo em ciclos de produção de formas farmacêuticas. Sob o aspecto de produto intermediário de processo, produtos secos por

aspersão são valorizados devido à sua elevada estabilidade química e microbiológica, e maior facilidade de transporte e de armazenamento. Por outro lado, a elevada carga de constituintes vegetais e reduzidas dimensões, acarretam problemas de fluxo e causam aumento da superfície específica, favorecendo um comportamento desfavorável frente à umidade ambiental (Soares et al., 2005).

Deve-se considerar que o processo de *spray drying* exerce influência não somente sobre as características tecnológicas, físicas e químicas dos produtos obtidos, podendo também interferir na sua atividade biológica.

A influência dos parâmetros temperatura de entrada e concentração de dióxido de silício coloidal (Aerosil 200) sobre as características de produtos secos por aspersão foi investigada por Vasconcelos e colaboradores (2005). Tais produtos foram produzidos a partir de extratos etanólicos de *Schinus terebinthifolius* Raddi, utilizada popularmente devido às atividades antimicrobiana, cicatrizante e antiinflamatória (Vasconcelos et al., 2005).

Os resultados do estudo revelaram que o rendimento do processo aumentou nos níveis mais altos de Aerosil. Na concentração de 30 % obtiveram os menores valores para a umidade residual, independentemente da temperatura de entrada. A higroscopicidade e a umidade residual dos produtos foram inversamente proporcionais ao aumento da temperatura de entrada e à concentração do adjuvante. Com base nas respostas avaliadas, as condições operacionais mais adequadas foram 30 % de adjuvante, a uma temperatura de 140 °C, obtendo rendimento acima de 80 %.

Produtos secos por aspersão a partir de solução extrativa aquosa de *Ilex paraguariensis* St. Hill. foram produzidos e avaliados em estudo realizado por da Silva (2007). O emprego de Aerosil® 200 na concentração de 30 % propiciou melhores características tecnológicas e maior estabilidade frente à luz quando comparado a extratos secos com o mesmo adjuvante na concentração de 15 %.

Extratos fluídos de *Symphytum officinale* L. foram submetidos à secagem por aspersão utilizando como adjuvante de secagem hietolose (hidróxi-etilcelulose) na concentração de 1,5 %. Análises dos perfis térmicos e cromatográficos de extratos liofilizados e secos por aspersão comprovaram que a secagem não acarretou nenhuma degradação ao produto (Silva Júnior et al., 2006).

O processo de *spray drying* não se limita somente à secagem de extratos fluídos, se estende também à microencapsulação de nanopartículas produzidas a partir de extratos de plantas. Microcápsulas contendo nanopartículas de *Salvia miltiorrhiza* Bunge, com diâmetro médio de 133,5 nm, foram produzidas por *spray dryer* utilizando diferentes proporções de gelatina e carmelose sódica. A otimização dos parâmetros de secagem foi verificada e a condição mais adequada foi temperatura de entrada foi de 80 °C, fluxo de 4 mL/min e fluxo de gás de 357 L/h (Su et al., 2008).

Na indústria alimentícia a técnica também é utilizada para secagem de polpas de frutas (açai, abacaxi, melancia) devido à boa qualidade conferida ao pó resultante e às facilidades de transporte e armazenamento, além da maior estabilidade físico-química. Para tal finalidade, geralmente é utilizada a maltodextrina como adjuvante de secagem (Abadio et al., 2004; Quek; Chok; Swedlund, 2007; Tonon; Brabet; Hubinger, 2008).

A secagem por aspersão tem sido utilizada freqüentemente na obtenção de produtos tecnológicos intermediários destinados à produção de diversos tipos de formas farmacêuticas.

Pomadas utilizando extrato seco de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC foram desenvolvidas, avaliando-se os adjuvantes utilizados no processo de secagem no que tange às características físicas da formulação, tais como, espalhamento, viscosidade, pH e índice de óleo. Dependendo da composição qualitativa e quantitativa dos produtos secos foram observados comportamentos diferenciados (de Paula et al., 1998).

Comprimidos contendo alto teor de produtos secos por aspersão de *Passiflora edulis* Sims. foram produzidos por compressão direta, tendo sido utilizado fosfato tricálcico como adjuvante de secagem (Linden et al., 2000).

As deficiências reológicas e compressionais de produtos secos por aspersão podem ser contornadas pela sua granulação. Nesse sentido, comprimidos com elevada concentração de extratos secos por *spray drying* de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reissek foram produzidos por dois métodos diferentes de granulação a seco e avaliados por Soares (2002).

O comportamento compressional de granulados obtidos a partir de produtos secos por aspersão de *Phyllanthus niruri* L. em máquinas de comprimir foi avaliado por Spaniol (2007), de Souza et al. (2006) e Couto (2005), utilizando como adjuvante de secagem dióxido de silício coloidal.

Granulados a partir do produto seco por aspersão de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC foram produzidos por via seca por desagregação, com a finalidade de propiciar melhoramento nas propriedades de fluxo, características granulométricas e de compressibilidade, bem como aumento da estabilidade físico-química. Os granulados produzidos apresentaram propriedades tecnológicas adequadas para a compressão. Além disso, foi constatado que os processos de secagem por *spray drying* e granulação não provocaram alterações nas propriedades químicas do material de partida. No entanto a afinidade pela umidade obrigou a realizar revestimento protetor dos granulados (Petrovick, 2006).

Este mesmo problema de instabilidade do produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* L. foi enfrentado por duas estratégias tecnológicas distintas, pelo revestimento dos comprimidos obtidos (de Souza; Spaniol; Petrovick, 2005) e pela granulação com resina poliacrílica (de Souza et al., 2007).

A viabilidade de produção de extratos secos de *Rosmarinus officinalis* L. por *spray drying* e leito de jorro foi comparada por Souza et al., 2008. Os extratos obtidos apresentaram problemas de fluxo e propriedades de compressão, além disso, ocorreu degradação dos compostos fenólicos, utilizados como marcadores químicos.

Extratos nebulizados e liofilizados de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC, preparados a partir de soluções extrativas obtidas por diferentes métodos e proporções de etanol, foram avaliados em relação ao efeito anti-inflamatório por via oral. Foi constatado que a proporção de etanol, método de secagem e adição de polisorbato 80 influenciaram o efeito antiinflamatório dos extratos. Os extratos liofilizados e secos por aspersão provenientes de soluções extrativas contendo solventes menos polares (80 % etanol) tiveram sua atividade antiinflamatória melhorada na presença de polisorbato 80 e de dióxido de silício coloidal (de Souza; Bassani; Schapoval, 2007).

O potencial de uso de extratos derivados de *A. satureioides*, cuja atividade antiinflamatória é atribuída a flavonóides, tem suscitado interesse na separação e quantificação desses compostos (de Souza; Schapoval; Bassani, 2002).

Procedendo a análise de extratos secos de *Lippia alba* Mill. N.E.Br., contendo diferentes proporções de dióxido de silício coloidal, polisorbato 80 e β -ciclodextrina, concluiu-se que apenas o extrato contendo unicamente dióxido de silício coloidal como adjuvante apresentou efeitos sedativos próximos ao extrato fluído. O processo de secagem não alterou as propriedades sedativas, porém, no que tange aos adjuvantes de secagem utilizados, estes exerceram influência sobre as mesmas (Zétola et al., 2002).

O comportamento térmico dos adjuvantes de secagem dióxido de silício coloidal e β -ciclodextrina foi verificado por análises em TG (termogravimetria) e DSC (calorimetria exploratória diferencial) para extrato seco de *Albizia inopinata* (Harms) G.P. Lewis, à qual são atribuídos efeitos vasodilatador e anti-hipertensivo. O extrato com β -ciclodextrina

apresentou a melhor estabilidade e o dióxido de silício coloidal apresentou melhor aparência e menor estabilidade (De Medeiros; De Medeiros; Macedo, 2002).

Georgetti et al. (2008) avaliaram os efeitos da técnica de *spray drying* sobre as propriedades químicas e biológicas de extratos de soja. Os adjuvantes de secagem analisados foram dióxido de silício coloidal, amido e maltodextrina. Os extratos produzidos com dióxido de silício coloidal apresentaram melhores características de fluxo e menor tendência à aglomeração. Além disso, demonstraram níveis inferiores de degradação do conteúdo de polifenóis e menor redução da atividade antioxidante, quando comparados aos extratos contendo os demais adjuvantes.

Extratos secos por aspersão de *Maytenus aquifolium* Martius apresentaram atividade antiulcerogênica significativa em ratos, comprovando assim, que o processo de secagem por *spray drying* não provocou alterações na atividade biológica da planta (Bersani-Amado et al., 2000).

No que concerne à contaminação microbiana na produção de fitomedicamentos, esta ainda representa um desafio a ser superado, visto que as drogas vegetais podem apresentar um grande número de fungos e bactérias. A carga microbiana pode ser reduzida de acordo com o processo ao qual o material vegetal é submetido. Análises microbiológicas comparativas entre a droga pulverizada, a extração em fase líquida e o produto seco por aspersão, empregando *Phyllanthus niruri* L., revelaram haver diminuição significativa na carga microbiana, causada pelo processo, enquanto que a secagem por *spray dryer*, apesar da alta temperatura, não afetou a carga microbiana, apontando, portanto para os cuidados relacionados a este aspecto quando da preparação dos materiais de alimentação do processo de secagem (de Souza; Lionzo; Petrovick, 2006).

Tabela 2: Condições operacionais de secagem por aspersão, utilizadas nos estudos descritos.

Autor (ano)	Características do equipamento	Condições operacionais	Adjuvante de secagem
Abadio (2004)	Spray dryer de escala piloto, aspersor de disco e fluxo co-corrente	Temperatura de entrada: 190 °C Temperatura de saída: 90 °C Velocidade do aspersor: 25.000 rpm Taxa de alimentação: 0,18 kg/min	Maltodextrina
Da Silva (2007)	Production Minor Spray Dryer – Niro A/S	Temperatura de entrada: 177 ± 1 °C Temperatura de saída: 99,3 °C Taxa de alimentação: 143 mL/min Velocidade do aspersor: 10900 rpm Diferença de pressão: 125 mmHg	Aerosil® (Dióxido de silício coloidal), Avicel® (celulose microcristalina) Glucidex® (maltodextrina)
De Souza; Lionzo; Petrovick (2006)	Mini spray dryer Büchi	Temperatura de entrada: 150 °C Temperatura de saída: 90 °C Taxa de alimentação: 3 mL/min Pressão: 2 bar	-
De Souza; Bassani; Schapoval (2007)	Mini spray dryer Büchi 190	Temperatura de entrada: 157-160 °C Taxa de alimentação: 3 mL/min Pressão: 2 bar	Dióxido de silício coloidal (50 %)
Georgetti et al (2008)	Spray dryer Labplant SD-05	Temperatura de entrada: 150 °C Taxa de alimentação: 4 g/min Fluxo de ar: 0,0227 kg/s Pressão: 1 bar	Dióxido de silício coloidal, maltodextrina e amido
Petrovick (2006)	Production Minor Spray Dryer – Niro A/S	Temperatura de entrada: 175 ± 2 °C Temperaturas de saída: 100 ± 1 °C Taxa de alimentação: 160 mL/min Velocidade do aspersor: 11000 rpm Diferença de pressão: 125 mmHg	Dióxido de silício coloidal (Aerosil® 200) e Polissorbato 80 (Tween® 80) – 50 %
Quek; Chok; Swedlund (2007)	Büchi mini spray dryer B-191	Temperaturas de entrada: 145 °C, 155 °C, 165 °C e 175 °C. Temperaturas de saída: 94,7 °C a 112,7 °C Taxa de alimentação: 600 L/h Pressão: 4,5 bar	Maltodextrina (concentrações de 3 e 5 %)
Soares (2002)	Production Minor Spray Dryer – Niro A/S	Temperaturas de entrada: 149 ± 1 °C Temperaturas de saída: 99 ± 1 °C Taxa de alimentação: 140 mL/min	Dióxido de silício coloidal (Aerosil® 200) – 20 %

Spaniol (2007)	Production Minor Spray Dryer – Niro A/S	Velocidade do aspersor: 9500 rpm Temperatura de entrada: 177,2 ± 1 °C Temperaturas de saída: 99,3 ± 1 °C Taxa de alimentação: 143 mL/min Velocidade do aspersor: 10900 rpm	Aerosil® 200
Su et al (2008)	Büchi Mini Spray Dryer B-290	Diferença de pressão: 125 mmHg Temperatura de entrada: 80 °C, Fluxo de alimentação: 4 mL/min Fluxo de gás: 357 L/h	Gelatina e carmelose sódica
Tonon; Brabet; Hubinger (2008)	Spray dryer escala de laboratório - LabPlant SD-05	Temperaturas de entrada: 138 °C a 202 °C Taxa de alimentação: 5 a 25 g/min Fluxo de ar: 73 m ³ /h Pressão: 0,06 MPa	Maltodextrina (concentrações de 10 a 30%)
Vasconcelos et al (2005)	Mini Spray dryer (BÜCHI B-191)	Temperatura de entrada: 120 °C a 160 °C Temperatura de saída: 95 °C Taxa de alimentação: 7,0 mL/min Pressão: 600 mmHg	Aerosil® 200 (Dióxido de Silício Coloidal) e Kleptose® (β-ciclodextrina)
Zétola et al (2002)	Büchi Mini Spray Dryer 190	Temperatura de entrada: 143 °C ± 2 Temperatura de saída: 105 °C ± 2 Taxa de alimentação: 3 mL/min Pressão: 2 bar	Dióxido de silício coloidal, Polissorbato 80 e β-ciclodextrina

Conclusão

O tema abordado nessa revisão permite verificar que a técnica de secagem por aspersão apresenta diversas vantagens como, maior estabilidade físico-química do produto obtido e facilidade de sua derivação em outras formas farmacêuticas.

Para melhor aproveitamento desses benefícios e obtenção de extratos com características tecnológicas adequadas é necessária a avaliação criteriosa do processo de secagem, determinando parâmetros otimizados de operação específicos para cada formulação, devido ao fato da grande influência exercida pelos mesmos sobre o produto final.

Entre os diversos adjuvantes empregados nesse processo, o dióxido de silício coloidal é o mais utilizado e pesquisado na secagem de extratos vegetais.

Os extratos secos obtidos por *spray drying* encontram emprego como produtos finais ou intermediários, sobretudo em formas farmacêuticas sólidas, visto que no Brasil há uma predominância dessas no registro de medicamentos fitoterápicos.

No estudo realizado foi observado que *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC, *Albizia inopinata* Harms) G.P. Lewis, *Ilex paraguariensis* A. St-Hil., *Lippia Alba* Mill. N.E.Br., *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reissek, *Passiflora edulis* Sims., *Phyllanthus niruri* L., *Schinus terebinthifolius* Raddi e *Symphytum officinale* L. foram as espécies mais relatadas na literatura pesquisada.

Referências

Abadio FDB, Domingues AM, Borges SV, Oliveira VM 2004. Physical properties of powdered pineapple (*Ananas comosus*) juice—effect of malt dextrin concentration and atomization speed. *J Food Eng* 64: 285–287.

Alamilla-Beltrán L, Chanona-Pérez JJ, Jiménez-Aparicio AR, Gutiérrez-López GF 2005. Description of morphological changes of particles along spray-drying. *J Food Eng* 67: 79-184.

- Aulton ME 2002. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. 2 ed. Edinburg: Churchill Livingstone.
- Bersani-Amado CA, Massao LB, Baggio SR, Johanson L, Albiero ALM, Kimura E 2000. Antiulcer effectiveness of *Maytenus aquifolium* spray dried extract. *Phytother Res* 14 (7): 543-545.
- Broadhead J, Edmond Rouan SK, Rhodes CT 1992. The Spray Drying of Pharmaceuticals. *Drug Dev Ind Pharm* 18 (11-12): 1169-1206.
- Cao XQ, Vassen R, Schwartz S, Jungen W, Tietz F, Stöever D 2000. Spray-drying of ceramics for plasma-spray coating. *J. Eur. Ceram. Soc.* (20): 2433-2439.
- Carvalho ELS 1997. *Desenvolvimento de produtos secos nebulizados de Maytenus ilicifolia Martius ex Reissek – Celastraceae (espinheira-santa)*. Porto Alegre, 133p. Dissertação de mestrado - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS.
- Carvalho ACB, Balbino EE, Maciel A, Perfeito JPS 2008. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. *Rev Bras Farmacogn* 18(2): 314-319.
- Çelik M, Wendel, SC 2005. Spray drying and pharmaceutical applications. In: DM Parikh. *Handbook of pharmaceutical granulation technology*. 2 Ed., Boca Raton: Taylor & Francis Group, p. 129-158.
- Couto AG 2005. *Desenvolvimento tecnológico de comprimidos a partir do granulado do produto seco por aspersão de Phyllanthus niruri e controle de qualidade da matéria-prima vegetal a partir do seu cultivo*. Porto Alegre, 456p. Tese de doutorado - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS.
- Da Silva FA 2007. *Avaliação tecnológica e atividade antioxidante de produtos secos por spray-drying de Ilex paraguariensis A. St. Hill. – Aquifoliaceae (erva-mate)*. Porto Alegre, 243p. Tese de doutorado - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS.

De Campos AM 1996. *Desenvolvimento de extratos secos nebulizados de Ilex paraguariensis St. Hill. Aquifoliaceae (erva-mate)*. Porto Alegre, 149p. Dissertação de mestrado - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS.

De Medeiros ACD, De Medeiros IA, Macêdo RO 2002. Thermal studies of *Albizia inopinata* crude extract in the presence of cyclodextrin and Aerosil® by TG and DSC coupled to the photovisual system. *Termochim Acta* 392-393: 93-98.

De Paula IC, González Ortega G, Bassani VL, Petrovick PR 1998. Development of ointment formulations prepared with *Achyrocline satureioides* spray-dried extracts. *Drug Dev Ind Pharm* 24 (3): 235-241.

De Souza KCB 1997. *Desenvolvimento de metodologia analíticas e tecnológicas na obtenção de extratos secos nebulizados de Passiflora edulis forma flavicarpa*. Porto Alegre, 141p. Dissertação de mestrado - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS.

De Souza KCB, Petrovick PR, Bassani VL, Gonzalez Ortega G 2000. The adjuvants Aerosil 200 and Gelita-Sol-P influence on the technological characteristics of spray-dried powders from *Passiflora edulis* var. flavicarpa. *Drug Dev Ind Pharm* 26 (3): 331-336.

De Souza KCB, Schapoval EES, Bassani VL 2002. LC determination of flavonoids: separation of quercetin, luteolin and 3-O-methylquercetin in *Achyrocline satureioides* preparations. *J Pharmaceut Biomed* 28: 771-777.

De Souza KCB, Bassani VL, Schapoval EES 2007. Influence of excipients and technological process on anti-inflammatory activity of quercetin and *Achyrocline satureioides* (Lam.) D.C. extracts by oral route. *Phytomedicine* 14: 102-108.

De Souza, TP; Spaniol B; Petrovick, PR 2005. Avaliação de comprimidos revestidos por película contendo alta concentração de produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri*. *Acta Farm Bonaerense* 24 (1): 61-67.

De Souza TP, Gomez–Amoza JL, Martínez-Pacheco R, Petrovick PR 2006. Compressional behavior of formulations from *Phyllanthus niruri* spray dried extract. *Die Pharmazie* 61(3): 213-217.

De Souza TP, Lionzo MIZ, Petrovick PR 2006. Avaliação da redução da carga microbiana de droga vegetal através do processamento tecnológico: decocção e secagem por aspersão. *Rev Bras Farmacogn* 16(1): 94-98.

De Souza TP, Martínez-Pacheco R, Gomez-Amoza JL, Petrovick PR 2007. Eudragit E as excipient for the production of granulates and tablets containing high load of a spray dried *Phyllanthus niruri* L. extract. *AAPS PharmSci* 8(2): E1-E7.

Filková I, Mujumdar AS 1987. Industrial spray drying systems. In: MUJUNDAR AS. *Handbook of Industrial Drying*. Nova York: Dekker, p. 243-292.

Foster TP, Leatherman MW 1995. Powder characteristics of proteins spray-dried from different spray-dryers. *Drug Dev Ind Pharm* 21(15) :1705-1723.

Georgetti SR, Casagrande R, De Souza CRF, de Oliveira WP, Fonseca MJV 2008. Spray drying of the soybean extract: effects on chemical properties and antioxidant activity. *Food Sci Technol - LEB* (41): 1521-1527.

Linden R, González Ortega G, Petrovick PR, Bassani VL 2000. Response surface analysis applied to the preparation of tablets containing a high concentration of vegetable spray-dried extract. *Drug Dev Ind Pharm* 26(4): 441-446.

List PH, Schmidt PC 1989. *Phytopharmaceutical Technology*. Boca Raton: CRC Press.

Masters K 1985. *Spray Drying Handbook*. 4. ed. Londres: George Godwin.

Mujumdar AS 2000. Dryers for Particulate Solids, Slurries and Sheet-form Materials. In: Devahastin S. *Mujumdar's Practical Guide to Industrial Drying*. Quebec: Exergex, p. 37-61.

Nonhebel G, Moss AAH 1971. *Drying of Solids in the Chemical Industry*. Londres: Butterworths.

Oliveira OW 2008. *Parâmetros de produção e caracterização de produto seco de Maytenus ilicifolia Mart. ex Reissek – Celastraceae em torre de secagem por aspersão*. Porto Alegre. Dissertação de mestrado – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS.

Petrovick GF 2006. *Desenvolvimento e avaliação tecnológica de granulado revestido contendo produto seco por spray drying de Achyrocline satureioides (Lam) D.C. Asteraceae (marcela)*. Porto Alegre, 200p. Dissertação de mestrado – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS.

Quek SY, Chok NK, Swedlund P 2007. The physicochemical properties of spray-dried watermelon powders. *Chem. Eng. Process.* 46: 386–392.

Rankell AS, Lieberman HÁ, Schiffman RF 2001. Secagem. In: Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Vol 1. Lisboa: Calouste Gulbenkian, p. 83-112.

Santos EVM 2000. Extração de matérias-primas vegetais. In: Sharapin N. *Fundamentos tecnológicos de produtos fitoterápicos*. Bogotá: Andrés Bello, p. 57-60.

Shaw FV 1997. Spray drying as an alternative granulation technique. In: PARIKJ DM. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. Nova York: Marcel Dekker, p.75-96.

Silva Júnior JOC, Vieira JLF, Barbosa WLR, Pereira NL 2006. Caracterização físico-química do extrato fluido e seco por nebulização de *Symphytum officinale* L. *Rev Bras Farmacogn* 16(Supl.): 671-677.

Soares LAL 2002. *Obtenção de comprimidos contendo alto teor de produto seco por aspersão de Maytenus ilicifolia Mart. ex Reissek – Celastraceae. Desenvolvimento*

tecnológico de produtos intermediários e final. Porto Alegre, 285p. Tese de doutorado - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS.

Soares LAL, González Ortega G, Petrovick PR, Schmidt PC 2005. Dry granulation and compression of spray-dried plant extracts. *AAPS Pharmsci* 6(3): E359-E366.

Souza CRF, Schiavetto IA, Thomazini FCF, de Oliveira WP 2008. Processing of *Rosmarinus officinalis* Linné extract on spray and spouted bed dryers. *Braz J Chem Eng* 25: 59-69.

Spaniol B 2007. *Comparação do comportamento compressional de granulado contendo produto seco por aspersão de Phyllanthus niruri L. entre máquinas de comprimir alternativa e rotativa*. Porto Alegre, 186p. Dissertação de mestrado - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS.

Su YL, Fu ZY, Zhang JY, Wang WM, Wang H, Wang YC, Zhang QJ 2008. Microencapsulation of Radix salvia miltiorrhiza nanoparticles by spray-drying. *Powder Technol* 184: 114–121.

Teixeira HF 1996. *Avaliação da influência de adjuvantes farmacêuticos sobre características físicas, químicas, tecnológicas e farmacológicas de extratos secos nebulizados de Achyrocline satureioides (LAM) DC. Compositae – Marcela*. Porto Alegre, 146p. Dissertação de mestrado - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS.

Tonon RV, Brabet C, Hubinger, MD 2008. Influence of process conditions on the physicochemical properties of açai (*Euterpe oleraceae* Mart.) powder produced by spray drying. *J Food Eng* 88: 411–418.

Vasconcelos EAF, Medeiros MGF, Raffin FN, Moura TFAL 2005. Influência da temperatura de secagem e da concentração de Aerosil® 200 nas características dos extratos secos por aspersão da *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae). *Rev Bras Farmacogn* 15(3): 243-249.

Wendel S, Çelik M 1998. Uma visão geral sobre o uso da tecnologia de spray-drying. *Pharmaceutical Technology*. Abril: 31-45.

Zétola M, de Lima TCM, Sonaglio D, González-Ortega G, Limberger RP, Petrovick PR, Bassani VL 2002. CNS activities of liquid and spray-dried extracts from *Lippia alba* - Verbenaceae (Brazilian *false melissa*). *J. Ethnopharmacol* 82: 207-215.

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1.1 Materiais

4.1.1.1 Matéria-prima

O material de partida utilizado neste trabalho foi o extrato seco de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reissek – Celastraceae, padronizado em 3,5 % de taninos totais, proveniente do Grupo Centro Flora, lote: 0808055632.

Segundo o fabricante, os adjuvantes empregados são o amido de milho e a dextrina alimentícia na proporção ponderal de 50 % e 20 %, respectivamente, sob o peso do produto final. O extrato de *Maytenus ilicifolia* é concentrado até aproximadamente 30 % de sólidos. A mistura final contém entre 30 e 35% de sólidos¹.

4.1.1.2 Adjuvantes

Dióxido de silício coloidal (Aerosil 200, Degussa, Alemanha, Lote: 3157063014).

4.1.1.3 Aparelhos e equipamentos e outros materiais

Analisador CILAS, Particle Size Analyser, modelo CILAS 1180 Liquid (CILAS, Orleans, França). Faixa de análise: 0,04 µm a 2500 µm (equipamento disponibilizado pelo Laboratório de Materiais Cerâmicos (LACER), Escola de Engenharia de Materiais – UFRGS);

Balança analítica HR -202i (A&D, Tóquio, Japão);

Balança analítica Mettler Toledo AB204 (Suíça);

Banho de ultrassom – Transsonic 460 (Elma, Singen, Alemanha);

Cromatógrafo a líquido de alta eficiência Shimadzu, composto por injetor automático SIL-10A, duas bombas de alta pressão LC-10AD, módulo para eluição em gradiente FCV-10AL, desgasificador DGU-2A, detector UV/VIS SPD-10AV, módulo de

¹ ANIDRO DO BRASIL DESIDRAT LTDA. Comunicação pessoal via mensagem eletrônica enviada em 27 de novembro de 2006.

comunicação CBM-10A equipado com programa gerenciador CLASS LC-10 (Shimadzu, Tóquio, Japão);

Coluna cromatográfica Gemini C₁₈ (250 x 4,60 mm i.d., 5 μ tamanho de partícula) Phenomenex (Torance, EUA);

Membrana hidrofílica para filtração de solvente – (0,45 μm de poro x 47 mm de diâmetro) (Millipore, Bedford, EUA);

Membrana hidrofílica para filtração de amostras – (0,45 μm de poro x 13 mm de diâmetro) (Millipore, Bedford, EUA);

Microscópio eletrônico de varredura Jeol modelo JSM 5800 (JEOL, Tóquio, Japão) do Centro de Microscopia Eletrônica da UFRGS;

Microscópio óptico Jena (Carl Zeiss, Oberkochen, Alemanha), com ocular provida de nônio e escala de referência de 1,00 mm com 100 divisões;

Potenciômetro Digimed DM pH 2;

Potenciômetro Denver - Ultrabasic;

Pré-coluna Phenomenex C18 (4 x 3,0 mm) (Torance, EUA);

Purificador de água Milli-Q Plus Millipore (Millipore, Bedford, EUA);

Tanque de aço inox – capacidade de 75 L (Sulinox, Porto Alegre, Brasil);

Termobalança BEL Top-Ray (Bel Engineering, Monza, Itália).

Torre de secagem por aspensão Production Minor, Niro (GEA, Soeborg, Dinamarca);

Volúmetro de compactação J. Engelsmann (Ludwigshafen, Alemanha), segundo a Ph. Eur. (2005).

4.1.1.4 Reagentes, soluções, substâncias-referências e outras matérias-primas

Acetonitrila - HPLC (Lichrosolv Merck);

Ácido trifluoracético p.a (Vetec; Lote: 0605425);

(+) - catequina (Sigma) Lote: 60K1376

Óleo de silicone 350 CTKS (fornecido por Delaware; Lote: 310108)

4.1.2 Métodos

4.1.2.1 Caracterização do adjuvante dióxido de silício coloidal (Aerosil 200)

4.1.2.1.1 Determinação do pH (USP 30)

A determinação do pH da dispersão aquosa a 4 % (m/V) de dióxido de silício coloidal foi realizada em potenciômetro calibrado com soluções tampão pH 4,0 e pH 7,0. O resultado expressa a média de cinco determinações.

4.1.2.1.2 Determinação da perda por dessecação (USP 30)

A determinação da perda por dessecação (PPD) para o dióxido de silício coloidal foi determinada gravimetricamente em estufa de secagem, empregando a temperatura de 105 °C. Foram pesados exatamente cerca de 1,0 g de extrato seco e transferidos para pesa-filtros previamente tarados e dessecados durante 2 h. Após, a amostra foi arrefecida durante 30 min em dessecador e pesada. A amostra foi submetida à dessecação em estufa durante mais 1 h, após foi novamente resfriada e pesada sucessivamente, até a obtenção de uma massa constante. Os resultados expressam a média de 3 determinações

4.1.2.2 Caracterização da matéria-prima (MP)

4.1.2.2.1 Análise sensorial

A matéria-prima foi examinada quanto aos seus aspectos macroscópicos visuais, a olho nu e sob lupa (10 diotrias), tais como cor, homogeneidade de coloração e estado de agregação, além da sensação olfativa.

4.1.2.2.2 Análise morfológica

Foram avaliadas as características morfológicas da matéria-prima, por meio de microscopia eletrônica de varredura (MEV), considerando-se, entre outros, formato e textura superficial. As amostras foram colocadas sobre um suporte (*stubb*) recoberto com uma fita adesiva dupla face sendo posteriormente metalizadas com filme de ouro, em ambiente a vácuo. Os aumentos selecionados foram de 80, 300, 600 e 1000 vezes.

4.1.2.2.3 Análise granulométrica

A análise granulométrica foi realizada por difração de luz laser, empregando um analisador CILAS 1180. As amostras foram dispersas em óleo de silicone, utilizando ultra-som por 60 segundos.

Mediante esta técnica foi obtido o diâmetro médio de Fraunhofer e os diâmetros nas frequências de 10 %, 50 % e 90 %.

4.1.2.2.4 Determinação do pH

A determinação do pH de uma solução 10 % de extrato seco foi realizada em potenciômetro calibrado com soluções tampão pH 4,0 e pH 7,0. O resultado expressa a média de cinco determinações.

4.1.2.2.5 Determinação da perda por dessecação

A determinação da perda por dessecação (PPD) para a matéria-prima foi determinada gravimetricamente em estufa conforme previamente descrito no item 4.2.1.2.

4.1.2.2.6. Quantificação de catequina por cromatografia líquida de alta eficiência

A parte experimental relativa à análise quantitativa do marcador catequina e a discussão dos resultados estão descritas no artigo *Liquid Chromatographic Method for Catechin Assay in Maytenus ilicifolia Spray Dried Extracts* a ser encaminhado ao periódico **Phytochemical Analysis**, o qual é apresentado no item 5.3.2.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização do adjuvante dióxido de silício coloidal (Aerosil 200)

Os resultados da avaliação da qualidade do dióxido de silício coloidal (Aerosil 200), empregado neste trabalho, encontram-se descritos na tabela 1.

Na análise da umidade residual do adjuvante de secagem, os resultados obtidos encontraram-se inferiores aos limites máximos de aceitação especificados pelos compêndios oficiais e pelo fabricante.

A determinação do pH da dispersão a 4 % de extrato seco foi realizada em potenciômetro calibrado com soluções tampão pH 4,0 e pH 7,0. Os valores encontrados estiveram de acordo com os limites preconizados pela literatura.

Tabela 1 – Resultados da avaliação da qualidade do dióxido de silício coloidal (Aerosil 200)

Ensaio	Resultado; $\bar{x} \pm s$	CV (%)	Especificação
Perda por dessecação (n=3)	$1,083 \pm 0,156$	14,40	< 2,5 % (USP 30) $\leq 1,5$ % (DEGUSSA, 2006)
pH (n=5)	$4,22 \pm 0,072$	1,71	3,5 – 5,5 (USP 30) 3,5 – 4,5 (DEGUSSA, 2006)

\bar{x} = valor médio; s= desvio padrão; CV= coeficiente de variação porcentual

5.2 Caracterização da matéria-prima (MP)

O produto seco por aspersão utilizado como material de partida apresenta-se como pó fino, coloração parda e sem aglomerados.

Para caracterização do produto, foi realizada inicialmente a medição do pH em dispersão a 10 % (m/V). O resultado obtido foi $5,61 \pm 0,004$ (CV%= 0,08), apresentando-se em conformidade com o laudo do fabricante (CENTROFLORA, 2006).

O resultado obtido para análise de umidade residual foi de 6,09 % ($\pm 0,13$; CV% = 2,18).

O valor obtido de umidade residual do PSA se apresentou dentro preconizado pela literatura de, no máximo, 7 % para produtos secos em geral, armazenados em condições não herméticas (LIST e SCHMITD, 1989), Carvalho (1997) e Soares (2002) obtiveram produtos secos por aspersão de *M. ilicifolia* com valores de perda

de dessecação inferiores aos encontrados no presente trabalho. A comparação dos dados expressos pelos autores demonstra que a composição dos mesmos, tais como a presença do adjuvante de secagem e sua concentração, além das condições operacionais de secagem distintas, como classes de torres de secagem e parâmetros de processo, podem ser as causas das divergências dos resultados observados. Além disto, o procedimento de extração da matéria-prima em análise não é conhecido, consistindo, portanto, em mais um fator influente na resposta avaliada. Franco (1990) observou que alterações nos protocolos de extração conduzem a alterações nos valores de pH de extratos de *M. ilicifolia*

A análise morfológica do PSA foi realizada por microscopia eletrônica de varredura. O resultado obtido demonstrou que PSA apresenta-se como partículas de dimensão polidispersa, com forma esférica e superfície rugosa (figuras 1 a 4). As partículas obtidas por Soares (2002) diferem-se na textura da superfície e por se apresentarem, em sua maioria, como esferas ocas. Tais divergências podem ser decorrentes do tipo de adjuvante utilizado, forma de secagem e da especificação do produto de partida, que pode ser oriundo de suspensão ou dispersão.

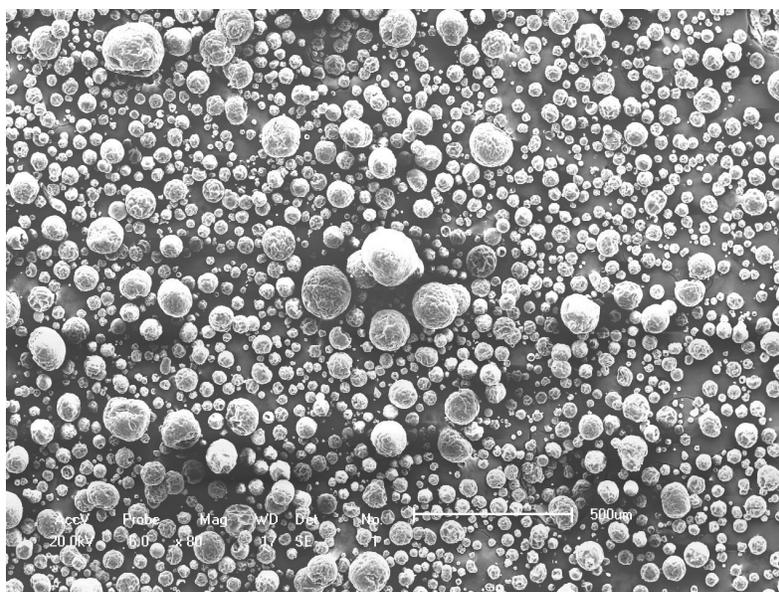


Figura 1: Fotomicrografia do produto seco por aspersão, matéria-prima (80x)

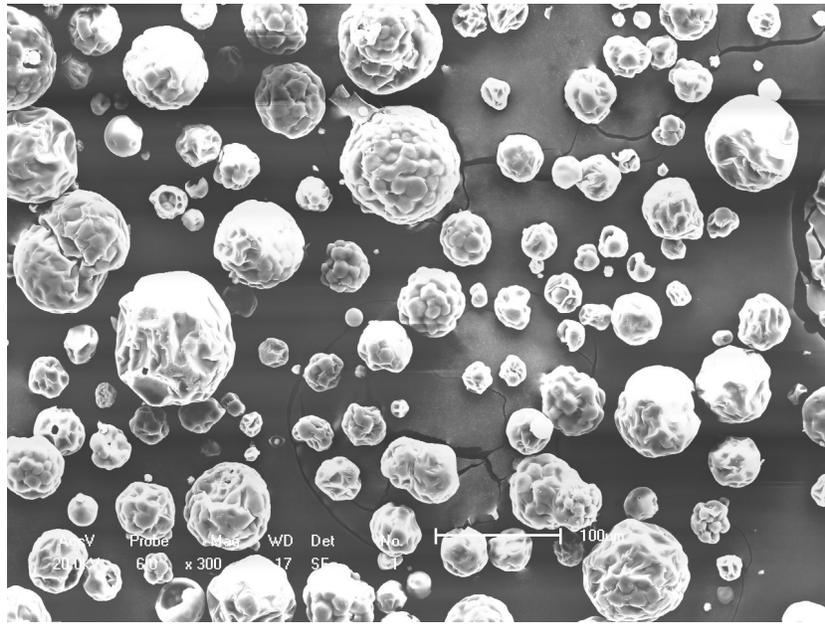


Figura 2: Fotomicrografia do produto seco por aspersão, matéria-prima (300x)

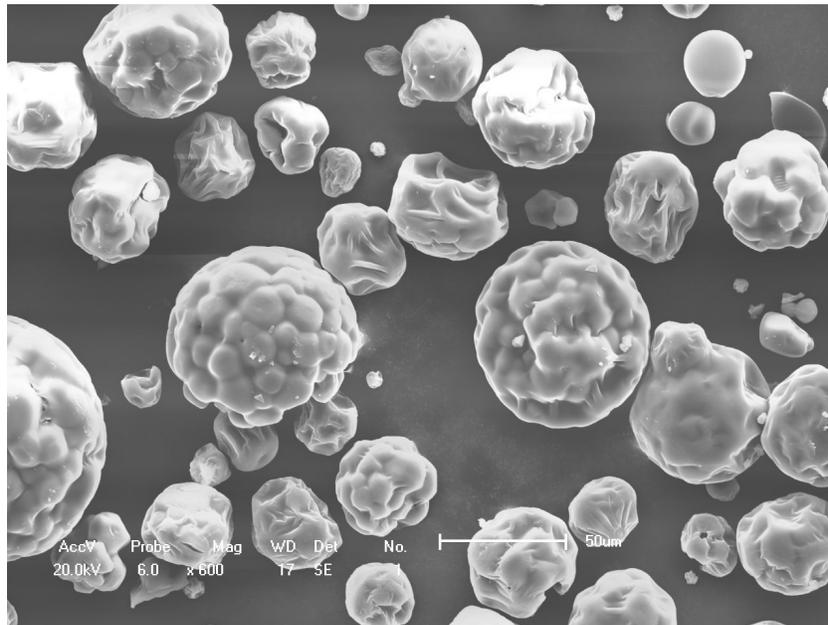


Figura 3: Fotomicrografia do produto seco por aspersão, matéria-prima (600x)

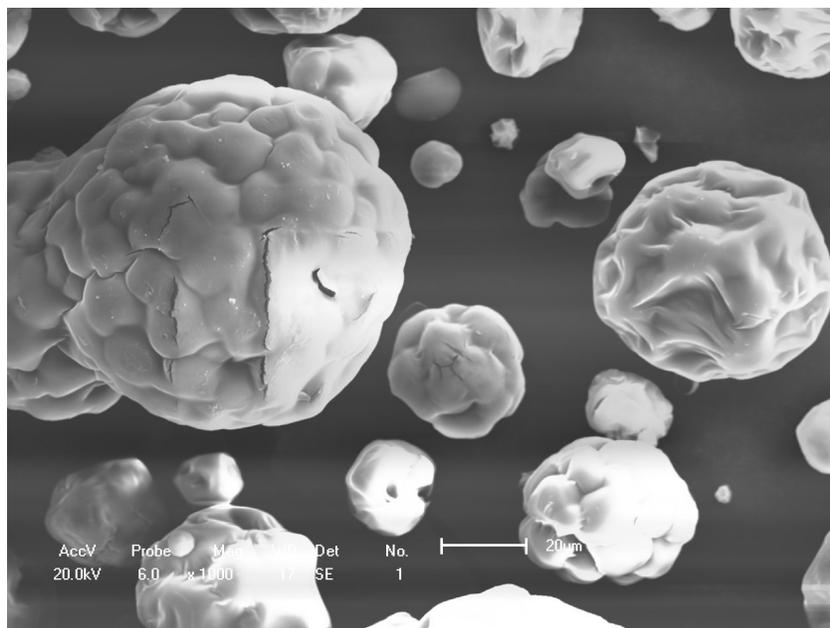


Figura 4: Fotomicrografia do produto seco por aspersão, matéria-prima (1000x)

A análise granulométrica da matéria-prima foi determinada por difração a laser, o tamanho médio das partículas foi de 59,75 μm , os diâmetros nas frequências de 10 %, 50 % e 90 % foram respectivamente de 33,32 μm , 60,59 μm e 83,84 μm .

Para separação e quantificação de catequina na matéria-prima e nos demais extratos, foi desenvolvida e validada uma nova metodologia analítica por CLAE. Os ensaios de validação comprovaram que o método apresenta exatidão, precisão e linearidade, estando de acordo com as especificações.

A matéria-prima apresentou uma concentração média de catequina de $2,83 \pm 0,023 \mu\text{g/g}$. Os demais resultados obtidos para quantificação de catequina por CLAE e as condições cromatográficas empregadas para esta análise, estão descritos no item 5.3.2.

5.3 Validação de metodologia analítica para quantificação de catequina por CLAE

5.3.1 Apresentação

Metodologia analítica utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foi validada para separação e quantificação de catequina em produto seco por aspensão de *Maytenus ilicifolia*. O ensaio utilizou uma coluna de RP-C18 com detector ultravioleta a 280 nm e fase móvel constituída de acetonitrila:ácido trifluoracético, em sistema gradiente, com fluxo de 1,0 mL/min. O método foi validado de acordo com *International Conference on Harmonization* (ICH), utilizando os seguintes parâmetros de validação: exatidão, precisão, linearidade, especificidade, robustez e limites de detecção e quantificação. O método foi aplicado para o extrato comercial (matéria-prima) e para os 32 extratos produzidos de acordo com o desenho experimental proposto. Coeficientes de determinação altos foram obtidos para catequina referência e para o extrato comercial (R^2 0,9993 e 0,9987 respectivamente) com baixo coeficiente de variação (1,05 % e 1,67 % respectivamente).

O manuscrito encontra-se formatado de acordo com o periódico ao qual será submetido. No entanto, para maior facilidade de leitura, figuras e tabelas foram dispostas próximo aos respectivos textos.

5.3.2 Artigo para publicação: Liquid Chromatographic method for catechin assay in *Maytenus ilicifolia* spray dried extracts

Liquid Chromatographic method for catechin assay in *Maytenus ilicifolia* spray dried extracts

Olivia Werner Oliveira; Cabral Pavei; Sílvia Maria Piran; Pedro Ros Petrovick*

Laboratório de Desenvolvimento Galênico; Programa de Pós-Graduação em Ciências

Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia; Universidade Federal do Rio Grande do Sul,

Avenida Ipiranga, 2752. Porto Alegre, RS, 90610-000, Brazil.

ABSTRACT

A HPLC method was developed and validated for separation and assay of catechin in *Maytenus ilicifolia* spray dried extracts. The reversed-phase method was accomplished with a gradient system consisting of acetonitrile-trifluoroacetic acid at a flow rate of 1.0 mL/min. The detection was carried out at 280 nm. The method was validated according to the guidelines of the International Conference on Harmonization (ICH) in terms of accuracy, precision, linearity, specificity, robustness and limits of detection and of quantitation. The method was applied to a reference commercial spray dried extract and to 32 spray dried extracts produced from this one, containing different concentrations of colloidal silicon dioxide. High coefficients of determination were achieved for both catechin standard and spray dried extract (R^2 0.9993 and 0.9987 respectively) with lower R.S.D (1.05 % and 1.67 % respectively). The method showed high repeatability (R.S.D. 1.34 %), intra-day variability (R.S.D. 0.76 %) and accuracy for catechin peak (101.6 %, R.S.D. < 1.0 %). Limit of detection

* Corresponding author

Phone: +55 (51) 3308-5643

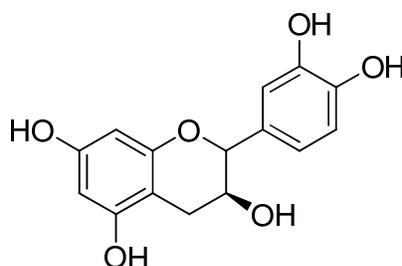
E-mail address: prpetrovick@farmacia.ufrgs.br

(LOD) and limit of quantification (LOQ) were also in according to the specifications. The method was not affected by different batches of the produced spray dried extracts.

KEY WORDS: *Maytenus ilicifolia*; catechin; spray dried extracts; HPLC; validation; gradient elution

1. INTRODUCTION

Maytenus ilicifolia Martius ex Reissek (Celastraceae) is a native plant from Brazil Tropical Atlantic Forest popularly known as “espinheira-santa”. Infusion of the leaves is used in folk medicine due to its analgesic, anti-inflammatory and anti-ulcer activities (Gilbert *et al.*, 2005). The presence of phenolic metabolites, such as condensed tannins, from the catechin group, is being considered as responsible to the anti-ulcer activity (Martins *et al.*, 2003). Furthermore an extract from leaves of *M. ilicifolia* presenting as major components galactitol, epicatechin and catechin (1), in a proportion 25.0 %, 3.1 % and 2.0 %, respectively, showed protective effect against gastric lesions by reduction of gastric acid secretion, probably due to inhibition of gastric H⁺,K⁺- ATPase and modulation of nitric oxide formation (Baggio *et al.*, 2007).



Catechin (1)

Spray drying is widely used in the pharmaceutical technology for manufacture of intermediate or final products with improved stability (Masters, 1985; Broadhead *et al.*, 1992). This technique is being successfully applied for the preparation of plant dried extracts due to the short exposure to heat, hence the risks of thermal inactivation of labile pharmacological active

substances are minimal (List; Schmidt, 1989). *Maytenus ilicifolia* spray dried extracts with colloidal silicon dioxide were evaluated for antiulcer activity showing in a pre-clinical study better pharmacological results than spray dried extracts without this adjuvant (Carlini; Petrovick, 2000).

The aims of this study were to develop and validate a HPLC method for catechin quantitative evaluation in *Maytenus ilicifolia* spray dried extracts obtained in a series of manufacture procedures.

2. EXPERIMENTAL

2.1 Chemical and Solvents

(+) Catechin (Sigma, batch 60K1376, St. Louis, MO, USA) was used as standard substance. The mobile phase was prepared with acetonitrile HPLC grade (Merck, Darmstadt, Germany), trifluoroacetic acid p.a. (Vetec, São Paulo, Brazil) and water (Milli-Q, Millipore, Bedford, MA, USA). A commercial extract - *Maytenus ilicifolia* spray dried extract - was purchased from Centroflora Group (batch 0808055632, São Paulo, Brazil) and used for analytical comparison and for the manufacture of the spray dried extracts.

2.2 Preparation of spray dried extracts (SDE)

The commercial extract of *Maytenus ilicifolia* was mixed with Aerosil 200 (Degussa, São Paulo, Brazil) (10 and 30 %, w/w) and dispersed in water in order to reach a final concentration of solids greater than 10 % and spray dried in a Niro Production Minor equipment (GEA, Soeborg, Denmark). For each Aerosil 200 concentration 16 SDE were prepared following the same manufacturing procedures, which are described elsewhere (Oliveira, 2008). For each experiment 1.00 kg of commercial extract plus Aerosil were dispersed in 10.0 L of distilled water.

2.3 HPLC system

Analysis were carried out on a Shimadzu liquid chromatograph (LC-10A), equipped with UV/VIS detector (SPD-20AV), a LC10AD solvent delivery system, an autosampler (SIL-10A) coupled to a degasser (DGU-2A), a Rheodyne injection valve fitted with a 20 μL injection loop. A communication bus module (CBM-10A) and CLASS- LC10 software were used for data acquisition and peak integration (Shimadzu, Kyoto, Japan). A Gemini C₁₈ column (250 x 4.60 mm i.d., 5 μm particle size) (Phenomenex, Torance, CA, USA) protected by a C18 column guard (4x3.0 mm i.d.) (Phenomenex, Torance, CA, USA) were used. The detector was set at 280 nm. The mobile phase was prepared daily and degassed by sonication before use and consisted on trifluoroacetic acid 0.01 % (A) acetonitrile:trifluoroacetic acid 0.01% (50:50; v/v) (B). Separation was performed using a gradient elution program: 0–5 min 28.0% B; 5–8 min 32.0% B; 8–17 min 35.0 %; 17-21 min 45.0% B and 21-24 min 28.0% B. The flow rate was kept constant at 1.0 mL/min. A Photo Diode Array (PDA) detector (Model Waters 996) and a separation module (Waters 2695), were also used for selectivity study being the results processed by Millennium 32 software (Waters, Milford, Ireland). All analyses were carried out in triplicate.

2.4 Catechin standard solutions

Stock solutions of catechin were prepared transferring 15.0 mg of the standard substance, accurately weighted, to a 100.0 mL volumetric flask, diluted with acetonitrile:water (50:50; v:v), in order to obtain a concentration of 150 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. Appropriate dilutions were made transferring 5.0, 10.0, 15.0, 20.0 and 25.0 mL to a 50.0 mL volumetric flask, diluted with acetonitrile:trifluoroacetic acid 0.01 %; (30:70; v/v) (concentration range of 15.0-75.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ of catechin). All samples were filtered through a 0.45 μm pore size hydrophilic membrane (Millipore, Bedford, MA, USA) prior to HPLC analysis. The validation protocol considered

the parameters linearity, repeatability, selectivity, specificity, limit of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ), according to the ICH guidelines (2005).

2.5 Samples preparation

Stock solutions of the commercial *Maytenus ilicifolia* (CMI) spray dried extract were prepared at $50.0 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ using acetonitrile:water (20:80; v/v). The solutions were filtered and aliquots were transferred to 50.0 mL volumetric flasks and diluted with acetonitrile:trifluoroacetic acid 0.01 % (30:70; v:v) to volume. The working concentration ranged from 5.0 to $25.0 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$.

Preparation from the 32 spray dried extracts with colloidal silicon dioxide was the same as mentioned above using the intermediate point ($15 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$).

2.6 Extraction curve

In order to verify the efficacy of the extraction method three curves with five concentrations each were carried out weighting different sample amounts of CMI (concentration range of $10.5 - 19.5 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) following the same treatment as performed in 2.4.

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1 Extraction Curve

The results of extraction curve show high coefficient of determination for catechin (>0.99) with low R.S.D (1.88 %), demonstrating a good extraction efficiency of the method.

3.2. Method validation

The protocol of method validation was performed according to ICH Q2(R1) (2005) and FDA (2001) guidelines.

3.2.1. Robustness

To reach the chromatographic conditions described in this work different mobile phase compositions and flow rates were previously tested using a C18 column. Firstly, a gradient system, based on a method proposed by Soares et al. (2004), consisting of acetic acid 1 % as

mobile phase A and a mixture of acetonitrile:water:acetic acid (50:49:1) (v/v) as B, total run time of 30 min at a flow rate of $1.3 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, at room temperature were accomplished. However, catechin peak resolution was unacceptable for quantitative purposes (figure 1). In order to achieve appropriate chromatographic results, a new gradient system using trifluoroacetic acid was evaluated allowing a 24 min run time and showing better separation and resolution (figure 1). Final dissolution medium for sample preparation was also improved using a mixture of acetonitrile:trifluoroacetic acid 0.01 % (30:70; v/v) instead of acetonitrile:water (50:50; v/v).

As advantages this method presented greater resolution of catechin, shorter run time analysis, solubility tests, suppression of ionization by trifluoroacetic acid in lower concentration and also lower limit of quantification and detection when compared to Soares et al. (2004).

Chromatographic parameters for the catechin peak are shown in table 1.

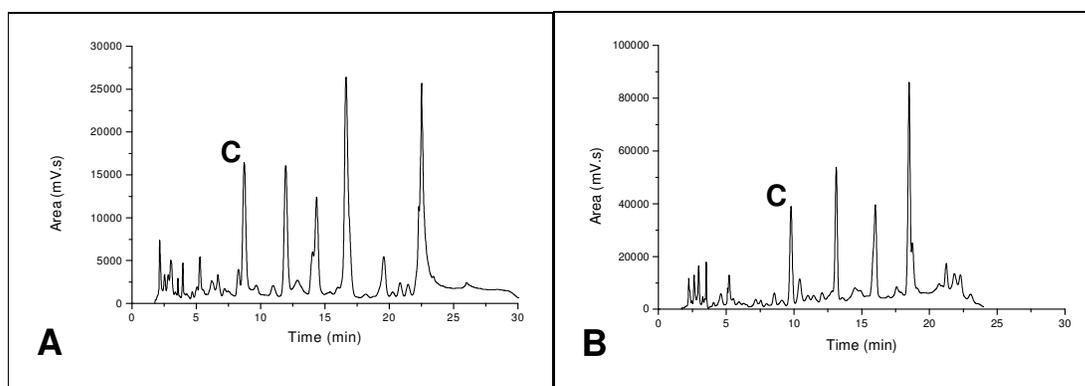


Figure 1: Representative chromatograms of CMI: (A) method using acetic acid (CMI at 5 mg mL^{-1}) and (B) improved method (CMI at 15 mg mL^{-1}) (C= catechin peak) (injected volume of $20 \mu\text{L}$).

Table 1 - HPLC parameters for catechin peak in the standard solution and in the sample (commercial product CMI) solution: retention time (Rt), retention factor (k), number of theoretical plates (N), tailing factor (Tf), resolution (Rs) and separation factor (α).

Peak	Rt (min) (\pm s.d.; R.S.D. %)	K (\pm s.d.; R.S.D. %)	N (\pm s.d.; R.S.D. %)	T (\pm s.d.; R.S.D. %)	Rs (\pm s.d.; R.S.D. %)	α (\pm s.d.; R.S.D. %)
Catechin peak in Standard	9.41 (0.05; 0.63)	1.65 (0.01; 0.99)	9955.5 (288.80; 2.90)	0.97 (0.01; 0.56)	-	-
Catechin peak in CMI	9.63 (0.25; 2.64)	4.52 (0.13; 2.96)	12572.14 (464.27; 3.69)	0.98 (0.01; 0.83)	1.453 (0.09; 6.30)	1.07 (0.01; 0.50)
Peak previous to catechin	9.08 (0.19; 2.15)	4.21 (0.10; 2.30)	8561.86 (1253.90; 14.65)	0.93 (0.05; 5.73)	1.45 (0.04; 2.50)	1.08 (0.01; 0.49)
Peak after catechin	10.13 (0.27; 2.70)	4.80 (0.14; 2.95)	12391.29 (504.81; 4.07)	1.1 (0.08; 7.27)	1.41 (0.04; 2.96)	1.06 ($2.4 \cdot 10^{-16}$; $2.26 \cdot 10^{-14}$)

3.2.2. Linearity of calibration and working range

Method linearity was determined in triplicate by using three standard solutions levels for catechin and concentration range 15-75 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. Calibration curves were accomplished and the linearity was calculated by linear regression analysis, resulting in the following equation $y = 11488.07501 x - 2575.628033$. In linearity test the determination factor must be greater than 0.99 and, according to FDA (2001), the deviation obtained from the distribution of normalized values for each concentration level should not exceed 15% for organic compounds. Determination factor for catechin standard was found to be 0.999 and relative standard deviation (R.S.D. %) was 1.05 %. For CMI samples, determination factor corresponded to 0.998 and R.S.D 1.67 %. The results obtained were in agreement with the pharmacopoeial and ICH specifications.

The regression analyses were performed and the resulting parameters are shown in table 2.

Table 2 – Linear regression analysis data for catechin in standard solutions and CMI

Regression parameters	Standard solution	CMI
Intercept	-2575,628033	-8368,1323
(Confidence intervals)	(-7189,83 to 2038,58)	(-14275,48 to 2460,78)
R^2	0,9996	0,9986

Furthermore, F test results showed no statistical difference between the variance of the higher and lower limit of the linear range at 95 % confidence level. Catechin chromatogram is show in figure 2 and calibration curve is show in figure 3.

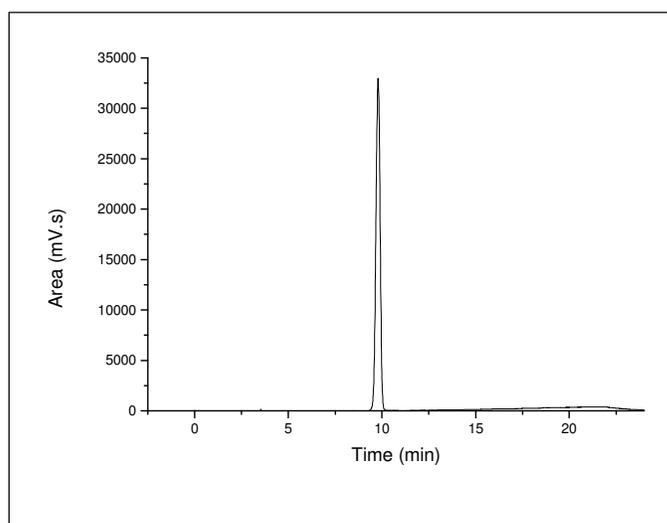


Figure 2: Representative chromatogram of catechin standard.

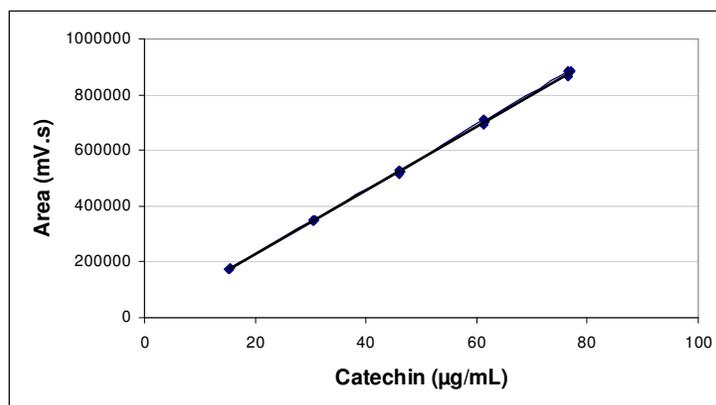


Figure 3: Calibration curve for catechin standard

In order to verify if there are significant deviations from the assumed linearity, a residue analysis of were performed (figure 4), which demonstrates that the values were randomly distributed around the zero value, meaning no systematic error within the method.

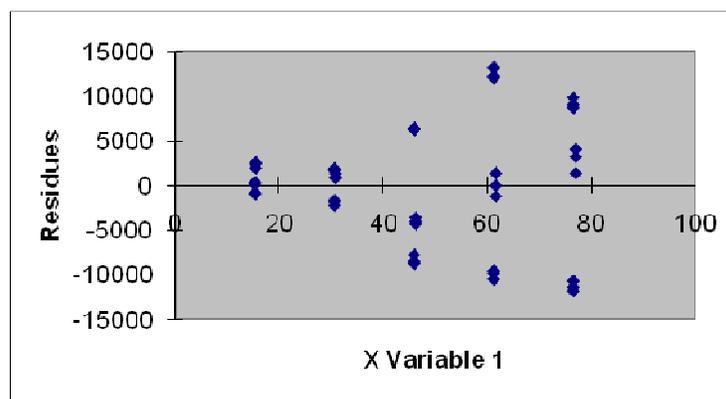


Figure 4: Plot of residues

3.2.3. Repeatability and precision

Repeatability for catechin in the extracts was determinate at concentration levels of 45 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (standard substance) and 15 mg mL^{-1} (CMI). The results are shown in table 3.

Intra-day variability expressed as R.S.D. was determined for catechin standard and CMI, the results were 0.19 % and 0.76 % respectively representing good precision for this method.

Table 3: repeatability for catechin

Sample	Concentration	R.S.D (%)
Standard	45 $\mu\text{g mL}^{-1}$	1.24
CMI	15 mg mL^{-1}	1.34
SDE*	15 mg mL^{-1}	0.086

* mean value for the 32 SDE

3.1.4. Limit of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ)

The limit of detection (LOD) for catechin was 0.6250 $\mu\text{g mL}^{-1}$, and the limit of quantification (LOQ) was 2.0835 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Therefore, the quantification limit was 7.34 times lower than the lowest concentration used in the working range, which should be at least 5 times lower, according to FDA (2001), indicating that catechin can be correctly quantified in the used concentration range.

3.2.4. Selectivity and specificity of catechin peak

A solution of all excipients present in CMI and SDE (in the same proportions) was submitted to the same extraction steps as for the SDE and analyzed for specificity. No peak was detected. Therefore the excipients present in the sample matrix and in the SDE (Aerosil 200) do not interfere with the determination.

Aiming at the evaluation of method selectivity a spectral scan was carried out with a photodiode array detector (PDA) in HPLC. Selectivity was assessed by comparing the retention times of catechin peak in the standard and CMI (9.83 min \pm 0.091 min (R.S.D. 0.93 %) and 9.77 min \pm 0.084 min - R.S.D 0.86 %) respectively) (n=5). Catechin presented

maximum absorption at 275 nm, showing well resolved peaks with good symmetry (Figures 5 and 6).

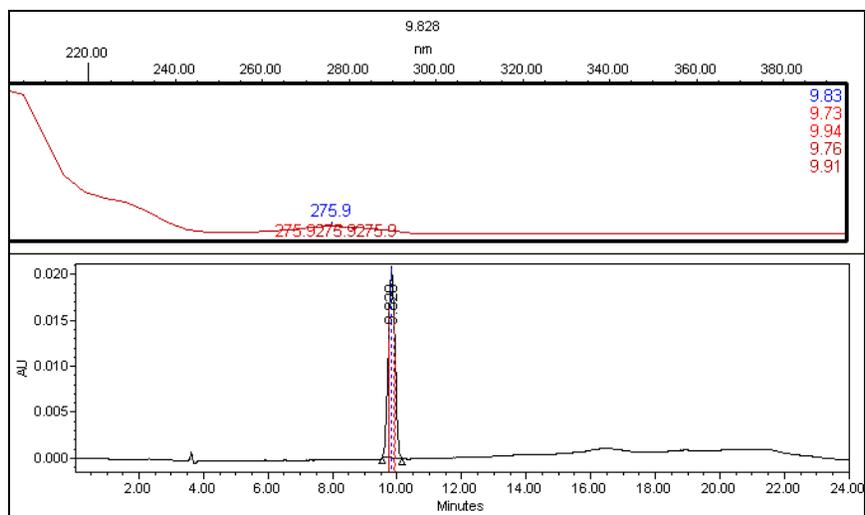


Figure 5: Chromatogram of catechin analyzed by PDA.

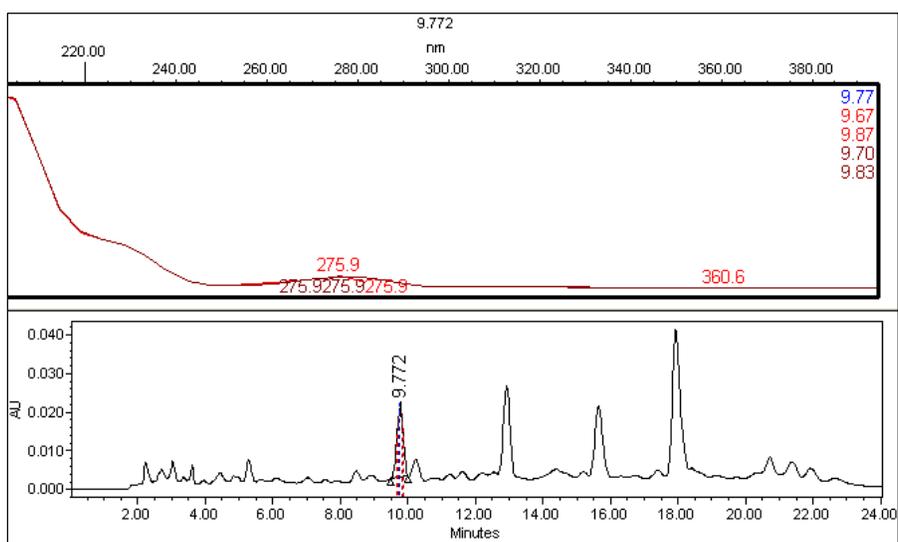


Figure 6: Chromatogram of CMI analyzed by PDA.

3.2.5. Recovery and accuracy

Method accuracy was established by spiking the same amount of CMI solution with an increasing known amount of catechin standard. Recoveries were analyzed at three concentrations ranging from approximately 50 to 100% for catechin ($45 \mu\text{g mL}^{-1}$). Recoveries for catechin ranged from 99.0 to 104.2 % with a mean of 101.6 % and CV values lower than 1.0 % (0.81 %).

3.3. Spray dried extract analysis

A total of 32 *Maytenus ilicifolia* spray dried extracts (SDE) with a colloidal silicon dioxide in concentrations relative to the dry residue of 10 % and 30 % were analyzed by the developed method.

The commercial *Maytenus ilicifolia* (CMI) spray dried extract presented a catechin concentration of $2.83 \pm 0.023 \mu\text{g/g}$. The results for SDE are shown in table 4. According to these, all samples (except 19 and 24) in those colloidal silicon dioxide was present at 30 % demonstrated lower catechin concentration against those samples with 10 % (average RSD values for samples with 10 % of colloidal silicon dioxide = 0.0307 ± 0.053 ; for 30 % = 0.131 ± 0.377).

Table 4: SDE results follow by standard deviation and relative standard deviation.

Colloidal silicon dioxide content (%)	Catechin concentration ($\mu\text{g/g}$)	$\pm\text{s.d.}$ ($\mu\text{g/g}$)	R.S.D (%)
10 (n=16)	2.73	0.197	7.24
30 (n=16)	2.59	0.192	9.33

These finds can be explained by a possible interaction between catechin and colloidal silicon dioxide through the formation of hydrogen bonds, as previously described for galic acid by Longhini (2006). Moreover, when dispersed in a liquid, the silanol groups on the surface of colloidal silicon dioxide form hydrogen bonds with each other, either directly or indirectly

through the liquid. The result is a temporary, three-dimensional network that is macroscopically visible as “thickening“. When shear forces are applied (stirring, shaking) the hydrogen-bond lattice is broken down and the viscosity decreases. This is the typical thixotropic/pseudoplastic flow behavior of gels containing colloidal silicon dioxide (Hoepfner et al., 2002; Degussa, 2006, p. 9).

As a conclusion, the reversed-phase HPLC method using a C18 column for catechin quantification presented in *Maytenus ilicifolia* spray dried extracts showed good separation and resolution, satisfying all the criteria recommended by ICH guidelines (2005) and therefore can be used as a valid method for determining catechin concentration being also applicable to routine analysis, since, no significant differences were observed inside the different batches of the produced SDE.

REFERENCES

- Baggio CH, Freitas CS, Otofujii GM, Cipriani RC, De Souza LM, Sasaki GL, Iacomini M, Marques MCA, Mesia-Vela S. 2007. Flavonoid-rich fraction of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reiss protects the gastric mucosa of rodents through inhibition of both H⁺,K⁺-ATPase activity and formation of nitric oxide. *J Ethnopharmacol* **113**: 433–440.
- Broadhead J, Rouan SKE, Rhodes CT. 1992. The Spray Drying of Pharmaceuticals. *Drug Dev Ind Pharm* **18** (11-12): 1169-1206.
- Carlini EA, Petrovick PR. 2000. Droga antiulcerogênica de *Maytenus ilicifolia* e processo de obtenção do mesmo. PI9904502-8. *Revista de Propriedade Intelectual* **1558**, desp. 3.1.
- Degussa. 2006. *Aerosil® Colloidal Silicon Dioxide for Pharmaceuticals*. Technical Information No. 1281.TI 1281-1/Apr06.
- De Souza LM, Cipriani TR, Iacomini M, Gorin PAJ, Sasaki GL. 2008. HPLC/ESI-MS and NMR analysis of flavonoids and tannins in bioactive extract from leaves of *Maytenus ilicifolia*. *J Pharm Biomed Anal* **47**:59–67.
- FDA 2001. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. CDER: Rockville.
- Gilbert B, Ferreira, JLP, Alves LF. 2005. *Monografias de plantas medicinais brasileiras e aclimatadas*. Curitiba: Abifito.
- Hoepfner EM, Reng A, Schmidt, PC. 2002. *Fiedler Encyclopedia of Excipients*. 5th. ed. ECV: Aulendorf.

International Conference on Harmonization (ICH) 2005. *Q2(R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*. Geneva.

List PH, Schmidt PC. 1989. *Phytopharmaceutical technology*. CRC: Boca Raton.

Longhini, R. 2006. *Avaliação de interações do ácido gálico frente a adjuvantes empregados em formas farmacêuticas sólidas*. M. Sc. Dissertation, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS: Porto Alegre, Brazil.

Martins AG, Guterres SS, González Ortega G. 2003. Anti-ulcer activity of spray-dried powders prepared from leaf extracts of *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss. *Acta Farmacéutica Bonaerense* **22**(1):39-44.

Masters, K. **Spray Drying Handbook**. 1985. 4 ed. George Godwin: London.

Oliveira OW. 2008. *Parâmetros de produção e caracterização de produto seco de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek – Celastraceae em torre de secagem por aspersão*. M.Sc. Dissertation, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS: Porto Alegre, Brazil.

Soares LAL, Oliveira AL, González Ortega G, Petrovick PR. 2004. Development and validation of a LC-method for determination of catechin and epicatechin in aqueous extractives from leaves of *Maytenus ilicifolia*. *J Pharm Biomed Anal* **36**: 787–790.

5.4 Influência dos parâmetros de processo nas propriedades tecnológicas dos extratos secos por aspersão de *Maytenus ilicifolia*

5.4.1 Apresentação

A discussão dos resultados sobre o estudo da influência de parâmetros de processo nas propriedades tecnológicas de extratos secos por aspersão de *Maytenus ilicifolia* está apresentado a seguir sob a forma de manuscrito a ser submetido ao periódico **Drug Development and Industrial Pharmacy**. Sua formatação atual não corresponde integralmente às instruções do periódico, a fim de facilitar a leitura pela banca. Neste artigo avaliou-se a influência de parâmetros do processo de secagem por aspersão na produção de extratos secos de *Maytenus ilicifolia*. De acordo com desenho experimental fatorial foram analisados quatro parâmetros: a concentração de dióxido de silício coloidal (10 e 30 %), o tempo de dispersão em meio líquido das matérias-primas (0,5 e 4 horas), a temperatura de entrada do ar de secagem na torre de aspersão (150 e 180 °C), e a velocidade de rotação do disco aspersor (9.500 e 11.000 rpm). O teor de umidade residual, a morfologia, a distribuição granulométrica e o fluxo dos pós obtidos, assim como o rendimento do processo e a concentração do marcador catequina foram considerados como respostas ao desenho fatorial. O aumento da temperatura de entrada conduziu a produtos com umidade reduzida e a maior eficiência do processo. A concentração do dióxido de silício coloidal afetou principalmente as propriedades de fluxo e o teor de catequina nos pós produzidos. A maior velocidade de rotação influenciou de modo positivo somente sobre o rendimento do processo.

5.4.2 Artigo para publicação: Influence of process parameters on the technological properties of *Maytenus ilicifolia* spray dried extracts

Influence of process parameters on the technological properties of *Maytenus ilicifolia* spray dried extracts

O. W. Oliveira, C. Pavei, P. R. Petrovick*

Laboratório de Desenvolvimento Galênico; Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia; Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Avenida Ipiranga, 2752. Porto Alegre, RS, 90610-000, Brazil.

ABSTRACT

The influence of spray drying process parameters on the production of *Maytenus ilicifolia* extract was evaluated. According to an experimental factorial design four parameters were assessed: colloidal silicon dioxide concentration (10 – 30 %), mixing time (0.5 – 4 h), inlet temperature (150 – 180 °C), and atomizer speed (9,500 – 11,000 rpm). Moisture content, morphology, particle size, flow, process yield and catechin concentration were analyzed as responses. Increasing inlet temperature led to dried products with reduced moisture content and higher process yields. Aerosil content mainly affected flow properties and catechin content in the powders. Atomizer speed at high level only enhanced process yield.

Key Words: Spray drying, parameters, *Maytenus ilicifolia*, colloidal silicon dioxide

* To whom correspondence should be addressed.
Phone: +55 (51) 3308-5643
E-mail address: prpetrovick@farmacia.ufrgs.br

1. INTRODUCTION

Spray drying is a widely used technique to produce dried particles from a liquid feed in a single processing step. It is a suitable method for drying heat sensitive drugs, mainly due to rapid solvent evaporation and low dwell time in drying chamber since the contact with heat source is very brief (Masters, 1985; Broadhead et al., 1992; Çelik; Wendel, 2005).

The process is a complex interaction that involves assessing of technological parameters in order to improve production yield and generate products with pre-defined technological specification. Physicochemical and technological characteristics of spray dried products are quite dependent on some process variables, such as characteristics of feed material (viscosity, kind and composition of dispersion, drying adjuvant) and of spray dryer operation (inlet temperature, dispersion feed rate, atomizer type and velocity, etc...). Hence, it is essential to evaluate the drying process, being a key factor to achieve top quality products.

In recent years, interest has been renewed about this technique for preparation of spray dried products from medicinal plants. Spray dried extracts from several plants, most of them using colloidal silicon dioxide as main adjuvant, have been successfully produced and employed as intermediary products in pharmaceutical solid dosage forms (Soares et al., 2005; Bassani; Ortega; Petrovick, 2005; Oliveira; Petrovick, 2008).

Literature provides some theoretical models to describe mass and heat transfer, particle formation, and differences between spray dryer atomizers models, although for application there are some limitations such as unknown mathematical constants and in some cases certain lack of accuracy (Oakley, 2004; Vehring; Foss; Lechuga-Ballesteros, 2007; Huang; Kumar; Mujumdar, 2003). Within the scope of spray dryer simulation studies, it should also be highlighted the importance of computational fluid dynamic (CFD) that has being widely used for this purpose (Farías; Pérez-Correa, 1995; Huang; Kumar; Mujumdar, 2004; Fletcher et al., 2006).

In this study a spray dryer fitted with a rotatory atomizer, in a co-current regimen flow was used. In general, rotary atomizers operate in the range of 5,000 to 25,000 rpm, and are applied for production of fine to medium-coarse products with a mean size of 20 to 150 μ m. In the co-current flow, the spray and drying air pass through the dryer in the same direction. This configuration is extensively used and is suitable for heat-sensitive products. Spray evaporation is fast, the drying air cools accordingly, and the evaporation times are short, thus the particles are not subject to heat degradation (Çelik; Wendel, 2005).

The aim of this work was the investigation of four parameters related to formulation – drying adjuvant concentration and mixing time - and to the process – rotatory atomizer speed and inlet temperature (outlet temperature as dependent factor). For this purpose a full factorial experimental design (2^4) was built to investigate the effects of these parameters on a *Maytenus ilicifolia* spray dried extract. The importance of experimental factorial designs relies on the necessity to establish values of process parameters before new production runs to be used later for the optimization of the spray drying process.

Maytenus ilicifolia (Celastraceae), popularly known as “espinheira santa”, is a native plant distributed throughout South America with great occurrence in southern Brazil (Simões *et al.*, 1998). Leaves of *Maytenus* are extensively used in folk medicine for the treatment of gastric disorders, mainly stomach ulcers. The leaves of *M. ilicifolia* have been subject of pharmacological, toxicological and clinical studies (Oliveira *et al.*, 1991; Souza-Formigoni *et al.*, 1991; Jorge *et al.*, 2004; Baggio *et al.*, 2007). Other activities of *M. ilicifolia* have been also reported as cytotoxic (Shirota *et al.*, 1994), antioxidant (Velloso *et al.*, 2006) and estrogenic (Montanari; Bevilacqua, 2002). Phytochemical investigations on *M. ilicifolia* revealed the presence of phenolic metabolites with potential biological properties as flavonoids, triterpenes, sesquiterpenes and tannins (Queiroga *et al.*, 2000; Jorge *et al.*, 2004; de Souza *et al.*, 2008).

2. EXPERIMENTAL

Material

A commercial *Maytenus ilicifolia* spray dried extract (CE) was purchased from Centroflora Group (batch 0808055632, São Paulo, Brazil) and used for manufacture of the feed dispersions using colloidal silicon dioxide (Aerosil[®] 200 – Degussa, Germany) as drying adjuvant. According to the manufacturer this extract contained corn starch and food grade dextrin as adjuvants, in ponderal proportions of 50 % and 20%, respectively.

Spray dryer

Spray drying experiments were performed in a spray dryer – Production Minor NIRO/GEA (Soeborg, Denmark), with co-current flow, fitted with a rotatory atomizer. Feed tank (capacity of 75 L, Sulinox, Brazil) with paddle mixer (50 rpm) was coupled, and feed materials were supplied into the main drying chamber through a peristaltic pump (505L Watson Marlow, USA). The feed flow rate was controlled automatically by the pump according to the fitted inlet and outlet temperature.

Feed material preparation

Each experiment was carried out by dispersing 10 % of commercial extract (CE) in distilled water, suspensions were agitated for 30 min and then 10 % or 30 % of colloidal silicon dioxide in relation to the commercial extract weight were added and mixed during 0.5 h or 4 h, depending on the experiment.

These feed dispersions were pumped and dried and the final spray dried products (SDP) were collected and stored away from humidity for further analysis.

Experimental design

In order to carry out a exploratory study, a full factorial experimental design was used to assess the effects of different parameters on process yield, moisture content, morphology, particle size, powder flow, rheological properties and catechin concentration. Four factors at

two levels (2^4) were evaluated in duplicate, totalizing 32 experiments. The process involves the assessment of technological parameters concerning to spray dryer operation and feed formulation. The chosen factors were: inlet temperature (**A**) (outlet temperature as dependent factor), atomizer speed (**B**), colloidal silicon dioxide concentration (**C**) and mixing time (**D**). Although feed flow rate is an important parameter known to affect final product characteristics, in this study it couldn't be analyzed due to the fact that feed flow rate was automatically controlled by pump in function of inlet and outlet temperature. The operational parameters were based on earlier studies developed in our laboratory using aqueous extractive dispersions from several plants as feed material according to Table 1.

Table 1: Spray drying parameters according to aqueous extractive dispersions from different medicinal plants

Plant	Inlet temperature (°C)	Outlet temperature (°C)	Atomizer speed (rpm)	Excipient and concentration	Reference
<i>Achyrocline satureioides</i>	175	100	11,000	Aerosil [®] 200 30%	Petrovick (2006)
<i>Achyrocline satureioides</i>	180±1	110±1	-	Tween 80; Avicel [®] PH 101; Aerosil [®] 200; Aerosil [®] 200 15 – 30 %	Silva (2003)
<i>Ilex paraguariensis</i>	177±1	99.3±1	10,900	Avicel [®] 15 % Glucidex [®] 15 – 30 %	Da Silva (2007)
<i>Maytenus ilicifolia</i>	149±1	99±1	9,500	Aerosil [®] 200 20%	Soares (2002)
<i>Phyllanthus niruri</i>	177.2±1	99.3±1	10,900	Aerosil [®] 200 30 %	De Souza (2004); Spaniol (2007)

Matrix of experiments and values are shown in Table 2. Outlet temperatures were set at 110 °C and 99 °C when inlet temperature was respectively at high and low levels.

Table 2: Matrix of experiments presenting natural and coded values for the four assessed parameters.

SDP	Inlet temperature (°C)	Atomizer speed (rpm)	Aerosil concentration (%)	Mix time (h)
1	150 (-)	9,500 (-)	10 (-)	0.5 (-)
2	180 (+)	9,500 (-)	10 (-)	0.5 (-)
3	150 (-)	11,000 (+)	10 (-)	0.5 (-)
4	180 (+)	11,000 (+)	10 (-)	0.5 (-)
5	150 (-)	9,500 (-)	30 (+)	0.5 (-)
6	180 (+)	9,500 (-)	30 (+)	0.5 (-)
7	150 (-)	11,000 (+)	30 (+)	0.5 (-)
8	180 (+)	11,000 (+)	30 (+)	0.5 (-)
9	150 (-)	9,500 (-)	10 (-)	4 (+)
10	180 (+)	9,500 (-)	10 (-)	4 (+)
11	150 (-)	11,000 (+)	10 (-)	4 (+)
12	180 (+)	11,000 (+)	10 (-)	4 (+)
13	150 (-)	9,500 (-)	30 (+)	4 (+)
14	180 (+)	9,500 (-)	30 (+)	4 (+)
15	150 (-)	11,000 (+)	30 (+)	4 (+)
16	180 (+)	11,000 (+)	30 (+)	4 (+)
17	150 (-)	9,500 (-)	10 (-)	0.5(-)
18	180 (+)	9,500 (-)	10 (-)	0.5 (-)
19	150 (-)	11,000 (+)	10 (-)	0.5 (-)
20	180 (+)	11,000 (+)	10 (-)	0.5 (-)
21	150 (-)	9,500 (-)	30 (+)	0.5 (-)
22	180 (+)	9,500 (-)	30 (+)	0.5 (-)
23	150 (-)	11,000 (+)	30 (+)	0.5 (-)
24	180 (+)	11,000 (+)	30 (+)	0.5 (-)
25	150 (-)	9,500 (-)	10 (-)	4 (+)
26	180 (+)	9,500 (-)	10 (-)	4 (+)
27	150 (-)	11,000 (+)	10 (-)	4 (+)
28	180 (+)	11,000 (+)	10 (-)	4 (+)
29	150 (-)	9,500 (-)	30 (+)	4 (+)
30	180 (+)	9,500 (-)	30 (+)	4 (+)
31	150 (-)	11,000 (+)	30 (+)	4 (+)
32	180 (+)	11,000 (+)	30 (+)	4 (+)

Statistical analyses were performed using Minitab 14 Statistical Software (Minitab Inc., Japan).

Process yield

Process yield was calculated as the relation between total solids content in final spray dried product and total solids content in feed material. Powders retained inside of the chamber wall and in the cyclone were not considered.

Moisture content

Spray dried products moisture content was determined gravimetrically by mass loss. Samples of SDP with pre-defined mass (1.0 g) were placed in a drying oven at 105 °C initially for 2 h and subsequently for 1 h and weighted after cooling (30 min) in analytical balance (Mettler Toledo AB204, Switzerland). The heating and cooling cycles were repeated until constant mass was reached. All analyses were performed in triplicate.

Particles morphology

Particles morphology was assessed by scanning electron microscopy (SEM.). CE and SDP samples were attached to a double-sided adhesive tape fixed on a stub, then coated with a thin gold layer under vacuum prior to examination (Jeol Scanning Microscope JSM 5800, Japan).

Particles size distribution

Particles size distribution was determined with a particle size analyzer (CILAS 1180 Liquid, France). Approximately 1 mg of SDE was suspended in silicon oil under sonication and particle size distribution was monitored until successive readings became constant.

Bulk and tapped densities

Approximately 20 g (m) of powder was weighted and gently poured into a 50 mL graduated cylinder and the initial volume (V_0) of the material was recorded. Bulk density (g/cm^3) was

calculated as the quotient m/V_0 . The graduated cylinder was placed on tapping volumeter (J. Engelsmann, Germany) and the tap density was determined after tapping in increments of 10, 500 and 1250 taps, until the volume was constant. The tapped density (g/cm^3) was expressed as the quotient of m/V_{1250} . Measurements were performed according to the European Pharmacopoeia (2005) in triplicate and the mean value was calculated.

Carr's compressibility index and Hausner ratio

Carr's compressibility index (CC %) and Hausner ratio (HR) were calculated as follows from bulk and tapped densities in order to provide a measure of packing stability, flow properties and compressibility of SDP.

$$\text{CC \%} = [(\text{tapped density} - \text{bulk density}) / \text{tapped density}] * 100$$

$$\text{HR} = \text{tapped density} / \text{bulk density}$$

Flow

Flow properties of the samples were evaluated by dynamic flow determination. The standardized flow time was measured according to the European Pharmacopoeia (2005) using a Granulate Tester ERWEKA (type GTB, Erweka, Germany). An amount of 30 g of SDE flowed from a hopper through a 25 mm diameter orifice into a collecting vessel resting on a precision balance. This procedure was carried out in triplicate.

Catechin assay

Catechin concentration was evaluated for CE and all SDP according to the HPLC validated method proposed by Oliveira et al. (2008). The reversed-phase method was accomplished with a gradient system consisting of acetonitrile-trifluoroacetic acid at a flow rate of 1.0 mL/min, detection at 280 nm using a Shimadzu liquid chromatograph (LC-10A).

Stock solutions of the 32 SDP were prepared at $50.0 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ using acetonitrile:water (20:80; v/v). The solutions were filtered and aliquots were transferred to 50.0 mL volumetric flasks and diluted with acetonitrile:trifluoroacetic acid 0.01 % (30:70; v:v) to final volume.

3. RESULTS AND DISCUSSION

Process yield

Figure 1 shows a Pareto chart of standardized effects of the factorial experiment with rank impact of individual factors and interactions for process yield ($\alpha = 0.05$).

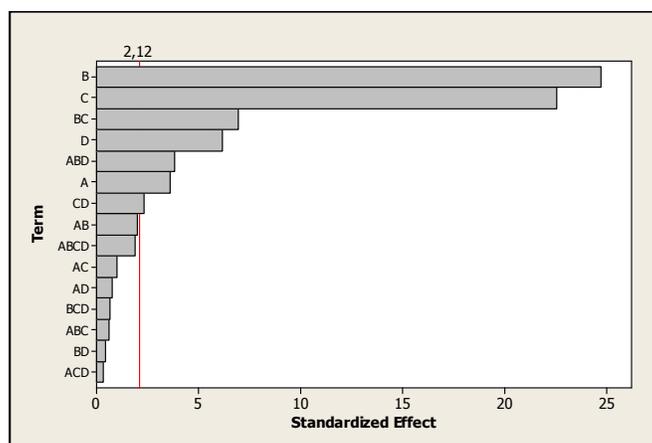


Figure 1: Pareto chart of the standardized effects for process yield ($\alpha = 0.05$).

Process yield were greater when both atomizer speed (B) and Aerosil concentration (C) were at high level. According to Billon et al. (2000), colloidal silicon dioxide promotes an enhancement in droplet density. Consequently, there is an improvement in powder recovery. Although inlet temperature (A) did not exert a great effect when compared to atomizer speed (B) and Aerosil concentration (C), it could be observed that increasing inlet temperature provided higher process yield, which can be attributed to the greater efficiency of heat and

mass transfer processes occurring when process is carried out at higher inlet air temperature. This is in accordance with Conte et al. (1994), Cai and Corke (2000), Vasconcelos et al. (2005) and Tonon et al. (2008). Although Moura et al. (1996) did not observed an increment of yield when the temperature was increased; an improvement of up to 90 % in yield was obtained when process was carried out with Aerosil 200.

Moisture content

The moisture content level of SDP is an important factor that affects some technological characteristics such as flow properties, product compressibility, agglomeration tendency and product stability. All results obtained for moisture content were lower than the maximum values recommended by products stored in non-hermetic packaging (6 – 7 %) (List; Schimdt, 1989).

The observed differences indicate that the drying conditions have influence on the product moisture content. In general, low values of the SPD moisture contents were observed when process took place at high level of inlet temperature and Aerosil concentration. This is in agreement with the results published by Rattes and Oliveira (2007), Quek et al. (2007) and Tonon et al. (2008) that also obtained a decrease in moisture content at higher temperatures.

The moistures contents of the spray dried products were lower when Aerosil concentration was at high level, due to the increment in solid content and consequently a decrease in the amount of water for evaporation. Furthermore, colloidal silicon is known to play an important role as drying adjuvant because of its high capacity to absorb water.

Drying temperature and Aerosil concentration were the two factors that most affected moisture content followed in decreasing order by the interactions: AD, ABD, ACD, ABC and BD ($\alpha = 0.05$).

Particles morphology

Scanning electron microscopy analyses performed on all SDP which were prepared according to Table 2, revealed particles with different morphological characteristics with spherical, agglomerate or shriveled shape, presenting smooth or rugged surface, in some cases with the presence of some cavities (Figures 2 to 5).

Analyzing the influence of each factor separately, Aerosil concentration followed by inlet temperature exerted greater effect over SDP morphology. Photomicrographs of the SDP with Aerosil 30 % (Figure 5) presented smaller particles with a smooth surface and some bigger particles which showed a rugged surface.

Inlet temperature seems to interfere in shape and surface of the particles when factors analysis data were assessed separately; at low inlet temperature level, most part of the particles showed agglomeration and rugged surface, while increasing drying temperatures led to greater frequency of particles with smooth surface (Figure 3).

Inlet temperature coupled with Aerosil concentration, when both were at the high level, reduced formation of agglomerates and resulted in a larger number of spherical particles with smoother surface and more homogenous particle size distribution.

The differences in the drying rate, which is higher for elevated temperatures, could explain these observations; leading to faster water evaporation and the formation of a smooth and hard crust. Moreover, according to Allamilla-Beltrán et al. (2005) the powders morphological differences obtained at different temperatures may also happen due to the physical characteristics of the crust; being pliable and collapsed (at low and intermediate temperatures) or rigid and porous (when high temperatures are used).

Aerosil concentration at 30 % coupled with atomizer speed at high speed decreased agglomerate formation. Atomizer speed in combination with inlet temperature did not exhibit any significant influence. Mix time did not exert any significant effect on SDE morphology.

In the tested conditions, the best results in terms of particle shape, surface and agglomeration were achieved when all parameters were at the high level.

According to the photomicrographs (Figure 4) the spray dried products are consisted mainly by rounded-shaped particles with a broad size distribution.



Figure 2: S.E.M. microphotographs of commercial extract (CE) with magnification of 250 and 1,000 times.

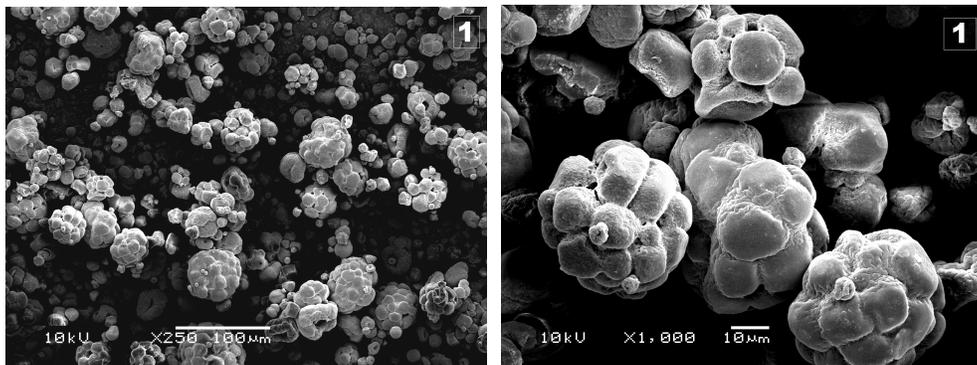


Figure 3: S.E.M. microphotographs of SDP 1 with magnification of 250 and 1,000 times showing agglomerated and rugged surface.

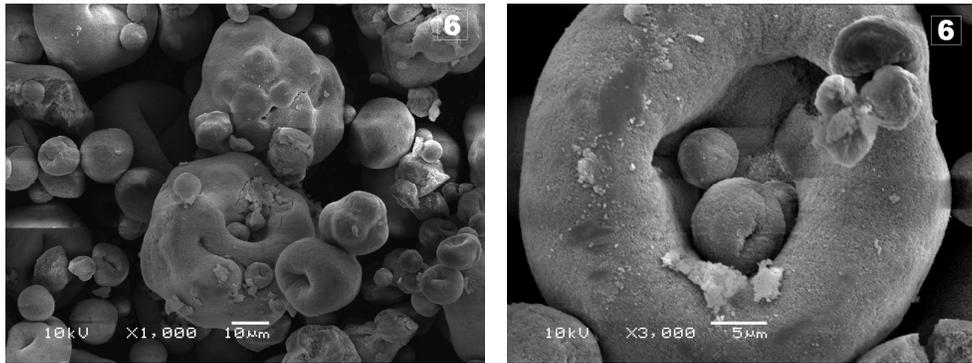


Figure 4: S.E.M. microphotographs of SDP 6 with magnification of 1,000 and 3,000 times showing multi-size particles, some spherical with smooth surface.

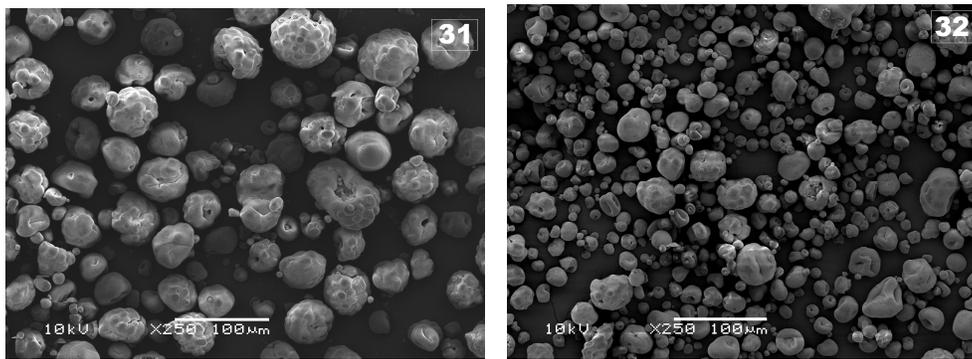


Figure 5: S.E.M. microphotographs of SDP 31 and 32 with magnification of 250 times.

Particles size distribution

SDP had particle distributions with the majority of the particle sizes ranging between 28-40µm. Particles size distribution were affected by atomizer speed, inlet temperature and Aerosil concentration.

The effect of atomizer speed on particle size distributions varied depending on inlet temperature.

Increased atomizer speed at high temperatures seems to slightly reduce particle size, while the effect of atomizer speed on particle size distribution reverses at low temperatures. Thus, it

could be assumed that the mean size of the produced particles was inversely proportional to the atomizer speed and directly proportional to Aerosil content.

Flow

The flow properties of the spray dried products play an important role related to storage, manipulation and technological processing. Hence, the understanding of flowability allows the prediction of the powder volume in pharmaceutical dosage forms such as capsules and tablets, and in the selection of suitable formulation excipients for production. Furthermore, the importance of improve flowability also relies on content uniformity and weight accuracy demanded by tighter regulatory requirements (Prescott; Barnum, 2000; Jonat, 2005).

The addition of different glidants has been investigated, being noted that silica-type glidants are the most efficient due to their small particle size (Lieberman and Lachman 1989). Aerosil 200 is extensively used to as glidant in pharmaceutical industry, being incorporated into powders in order to improve their flowability

Results from dynamic flow analyses revealed that flow was only significantly affected by Aerosil concentration ($\alpha=0.05$). Best results were achieved when Aerosil was presented at 30 %.

Bulk and tapped densities

Normal probability plot of the standardized effects for bulk and tapped densities are shown below in figures 6 and 7.

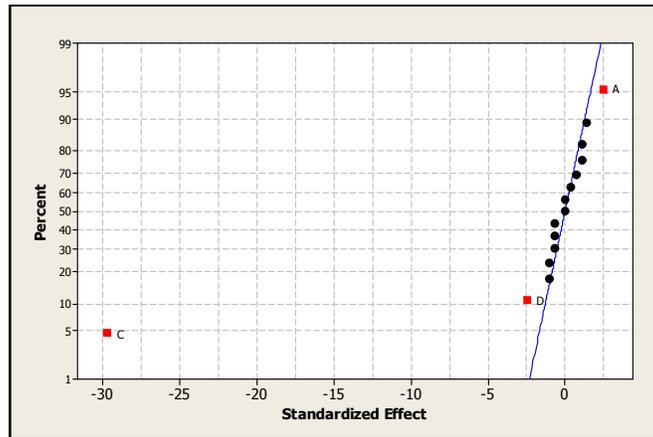


Figure 6: Normal probability plot of standardized effects for bulk density ($\alpha=0.05$).

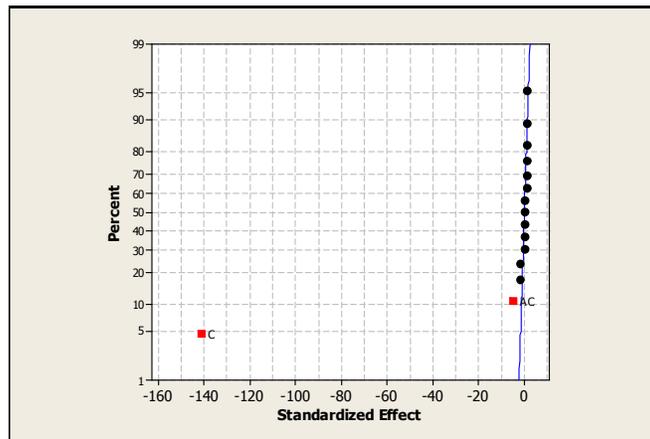


Figure 7: Normal probability plot of standardized effects for tapped density ($\alpha=0.05$).

Bulk densities values ranged from 0.55 to 0.59 g/cm³, with Aerosil at high level, and from 0.65 to 0.69 g/cm³, at the low level. The lower values obtained are due to the greater content of colloidal silicon which densifies the powder causing an improvement in flowability. It should be considered that in bulk solids cohesiveness is caused by several mechanisms such as time consolidation, geometrical interlocking, the presence of moisture and interparticle forces (Van der Waals, electrostatic forces) (Bodhmag, 2006).

As shown in figure 6, inlet temperature ($p=0.025$), mix time ($p=0.025$) and Aerosil concentration ($p=0.00$) were the factors that significantly affected SPD bulk densities.

According to bulk densities results, greater values were obtained when inlet temperature was higher. On the other hand, higher values of bulk densities were achieved when mix time was lower.

Tapped densities values ranged from 0.67 to 0.68 g/cm³ and from 0.85 to 0.86 g/cm³, respectively at high and low level of Aerosil concentration.

Results for bulk and tapped densities, Hausner ratio and Carr index are presented in Table 4.

According to figure 7, tapped densities were affected by Aerosil concentration (p=0.000) and the interaction between inlet temperature and Aerosil concentration (p=0.000).

Therefore, increasing Aerosil concentration causes a reduction in both bulk and tapped densities.

The R² and Adjusted R (R-Sq(adj)) for bulk and tapped densities, and for Carr index and Hausner ratio in relation to the Aerosil concentration in the SPD are presented in Table 3. The values indicated that up to 95 % of the variability in the response can be explained by the model.

Table 3: R² and Adjusted R² (R²(adj)) for bulk and tapped densities and for Carr index and Hausner ratio of SPD.

Characteristic	R²	R²(adj)
Bulk density	0.9826	0.9663
Tapped density	0.9992	0.9984
Carr index	0.9099	0.8255
Hausner ratio	0.9143	0.8340

Table 4: Results for bulk and tapped densities, Hausner ratio and Carr index, for each spray dried product (SDP)

SDP	Bulk density (g/cm ³) (±sd; R.S.D %)	Tapped density (g/cm ³) (±sd; R.S.D %)	Hausner ratio (±sd; R.S.D %)	Carr index (%) (±sd; R.S.D %)
1	0.68 (± 0.006; 0.83)	0.85 (± 0.001; 0.16)	1.26 (± 0.01; 0.97)	20.78 (± 0.77; 3.69)
2	0.69 (± 0.01; 2.05)	0.86 (± 0.003; 0.38)	1.23 (± 0.02; 1.72)	18.02 (± 0.82; 4.56)
3	0.68 (± 0.005; 0.80)	0.85 (± 0.009; 1.12)	1.24 (± 0.01; 1.11)	19.7 (± 0.90; 4.56)
4	0.69 (± 0.006; 0.93)	0.86 (± 0.01; 1.24)	1.25 (± 0.01; 1.13)	20.00 (± 0.91; 4.56)
5	0.58 (± 0.003; 0.57)	0.68 (± 0.003; 0.49)	1.17 (± 0.01; 0.91)	14.83 (± 0.77; 5.21)
6	0.59 (± 0.002; 0.27)	0.67 (± 0.003; 0.39)	1.14 (± 0.001; 0.12)	12.62 (± 0.10; 0.81)
7	0.55 (± 0.005; 0.86)	0.68 (± 0.0005; 0.07)	1.23 (± 0.01; 0.80)	18.43 (± 0.65; 3.52)
8	0.57 (± 0.005; 0.80)	0.67 (± 0.0006; 0.08)	1.16 (± 0.01; 0.83)	13.87 (± 0.72; 5.17)
9	0.66 (± 0.007; 0.99)	0.85 (± 0.0003; 0.04)	1.28 (± 0.01; 0.96)	22.09 (± 0.74; 3.36)
10	0.67 (± 0.006; 0.91)	0.86 (± 0.0007; 0.08)	1.27 (0.01; 0.97)	21.22 (± 0.77; 3,61)
11	0.66 (± 0.006; 0.85)	0.85 (± 0.01; 1.23)	1.28 (± 0.01; 1.11)	21.98 (± 0.86; 3.92)
12	0.67 (± 0.007; 1.03)	0.85 (± 0.002; 0.29)	1.27 (± 0.01; 0.97)	21.22 (± 0.77; 3.61)
13	0.55 (± 0.004; 0.73)	0.68 (± 0.007; 1.07)	1.23 (± 0.01; 0.86)	18.81 (±0.70; 3.73)
14	0.57 (± 0.003; 0.45)	0.67 (± 0.004; 0.60)	1.18 (± 0.002; 0.15)	15.57 (± 0.13; 0.82)
15	0.56 (± 0.001; 0.11)	0.68 (± 0.0008; 0.11)	1.22 (± 0; 0)	18.06 (± 0; 0)
16	0.57 (± 0.004; 0.70)	0.67 (± 0.006; 0.84)	1.18 (± 0.002; 0.15)	15.57 (± 0.13; 0.82)
17	0.67 (± 0.004; 0.63)	0.85 (± 0.008; 0.94)	1.26 (± 0.01; 1.12)	20.67 (± 0.88; 4.26)
18	0.67 (± 0.005; 0.80)	0.86 (± 0.002; 0.21)	1.27 (± 0.01; 0.97)	21.22 (± 0.77; 3.61)
19	0.68 (± 0.002; 0.23)	0.85 (± 0.01; 1.25)	1.25 (± 0.02; 1.21)	19.77 (± 0.98; 4.95)
20	0.68 (± 0.001; 0.21)	0.85 (± 0.002; 0.21)	1.26 (± 0; 0)	20.34 (± 0; 0)
21	0.57 (± 0.005; 0.84)	0.68 (± 0.0001; 0.02)	1.18 (± 0.01; 0.83)	15.31 (± 0.71; 4.61)

22	0.57 (± 0.004; 0.78)	0.68 (± 0.0005; 0.08)	1.19 (± 0.01; 0.82)	16.11 (± 0.69; 4.25)
23	0.58 (± 0.004; 0.64)	0.68 (± 0.006; 0.90)	1.18 (± 0.01; 0.92)	15.38 (± 0.78; 5.07)
24	0.57 (± 0.004; 0.77)	0.67 (± 0.005; 0.77)	1.18 (± 0.01; 0.90)	15.16 (± 0.77; 5.07)
25	0.65 (± 0.004; 0.56)	0.85 (± 0.007; 0.83)	1.30 (± 0.004; 0.28)	22.83 (± 0.21; 0.94)
26	0.69 (± 0.01; 1.55)	0.86 (± 0.02; 2.12)	1.26 (± 0.02; 1.92)	20.33 (± 1.54; 7.59)
27	0.67 (± 0.006; 0.01)	0.85 (± 0.01; 1.20)	1.27 (± 0.02; 1.21)	21.11 (± 0.96; 4.56)
28	0.68 (± 0.006; 0.90)	0.85 (± 0.001; 0.12)	1.26 (± 0.01; 0.97)	20.78 (± 0.77; 3.69)
29	0.56 (± 0.004; 0.64)	0.68 (± 0.006; 0.82)	1.22 (± 0.002; 0.17)	17.97 (± 0.14; 0.79)
30	0.57 (± 0.0007; 0.12)	0.68 (± 0.0008; 0.12)	1.19 (± 0; 0)	15.71 (± 0; 0)
31	0.58 (± 0.005; 0.93)	0.68 (± 0.0008; 0.11)	1.18 (± 0.01; 0.83)	15.31 (± 0.71; 4.61)
32	0.57 (± 0.004; 0.67)	0.68 (± 0.004; 0.64)	1.19 (± 0.01; 0.91)	16.04 (± 0.76; 4.72)

Carr's compressibility index and Hausner's ratio

The compressibility of a powder is commonly used as indicator of flowability and is often expressed using the Carr index (= Compressibility Index) and also Hausner ratio.

Higher Hausner ratio values, which measures the interparticulate friction, indicates high cohesiveness between particles, while high Carr index suggests a tendency of powders to form bridges (Billon et al., 2000).

A scale of flowability is presented below in Table 5 according to United States Pharmacopeia 30 <1174 Powder Flow> (2007).

Table 5: Scale of flowability according to USP 30 (2007).

Compressibility Index (%)	Flow Character	Hausner Ratio
< 10	Excellent	1.00-1.11
11-15	Good	1.12-1.18
16-20	Fair	1.19-1.25
21-25	Passable	1.26-1.34
26-31	Poor	1.35-1.45
32-37	Very poor	1.46-1.59
> 38	Very, very poor	> 1.60

Experimental analyses of Carr index revealed that SDP 5, 6, 8, 14, 16, 21, 23, 24, 30 and 31, presented values in the range of 12.62-15.71 %. Thus, these products can be classified as having good flow characteristics.

The SDP 1, 2, 3, 4, 7, 13, 15, 17, 19, 20, 22, 26, 28, 29 and 32, presented fair flow according to table 5; Carr index values ranging from 16.04 to 20.78 %. In most part (9) of these SDP Aerosil was presented at low level.

The remaining SDP presented Carr's values in the range of 21.11-22.83 %, in common they all had 10% of Aerosil, therefore presenting passable flow.

For the SDP 6, 8, 5, 14, 16, 21, 23, 24 and 31, the Hausner ratio values obtained were in the range 1.14 to 1.18, so according to table 4 these products presented good flowability, having in common Aerosil concentration at high level. SDP 2, 3, 4, 7, 13, 15, 19, 22, 29, 30 and 32 displayed Hausner ratio values in the range 1.19-1.25, thus being considered as having fair flow.

The others SDP showed passable flow, presented Hausner ratio values between 1.26 and 1.3; in all them Aerosil was at low level.

The factors that exerted significant influence were the same for both Carr index and Hausner ratio, as follow Aerosil concentration, mix time and inlet temperature. As expected, it could be seen that flow characteristics were clearly improved with an increase in Aerosil content and in inlet temperature. On the other hand, mix time at low level led to a reduction in Carr index and Hausner ratio.

Catechin assay

Interaction between inlet temperature and Aerosil concentration (AC) was the only factor that affected catechin concentration according to the analyses results. When both factors were at low level gave rise to SDP with more catechin content. Inlet temperature effect is in

agreement with Quek et al. (2007) in their study with lycopene and β -carotene from watermelon and with the results reported Tonon et al. (2008) with anthocyanin of açai spray dried powder. Besides, it should also be considered the adjuvants presented in the CE when coupled with Aerosil.

When Aerosil content was at low level it was observed an enhancement in catechin content. According to Oliveira et al. (2008) these could be explained by a possible interaction between catechin and colloidal silicon dioxide through the formation of hydrogen bonds. In addition, when dispersed in a liquid, the silanol groups on the surface of colloidal silicon dioxide form hydrogen bonds with each other, either directly or indirectly through the liquid. The result is a temporary, three-dimensional network that is macroscopically visible as “thickening” which could retain catechin when Aerosil was at high level.

CONCLUSIONS

The results revealed that the moisture content of the spray dried products decreased with the increase in inlet temperature, due to the fact that at higher inlet temperature, the rate of heat transfer to particle is greater, providing greater evaporation. Due to the same reason, increasing temperatures also led to an enhancement in process yield.

Atomizer speed increase led to an increase yield production when process took place at high temperature, and to decrease yield of production when process was carried out at low temperatures. Therefore, the highest yield of production was obtained at 180°C coupled with high value of atomizer speed.

Flow properties are crucial to the successful development of pharmaceutical tablet formulation, particularly in the manufacturing process by direct compression. In this study, spray dried extracts presented good, fair and passable flow characteristics. The analyses of the factors that had a significant impact over flowability can lead to future studies perspectives in order to obtain optimum flow properties.

While enhance in Aerosil content exhibited a positive effect over flowability, on the other hand it could be seen that the catechin content decreased in the SDP produced when Aerosil and temperature were at high level.

Since in the pharmaceutical industry, high quality, efficient and cost reduction are high priorities, it can be assumed that in the case of spray drying, the study of parameters is essential in order to maximize yields, reduce moisture content, obtain high concentration of interested chemical constituents and suitable flow properties. As described above, with well controlled operating conditions, spray-drying is a technique which can be applied to produce extracts of good quality.

REFERENCES

- Alamilla-Beltrán, L., Chanona-Pérez, J. J., Jiménez-Aparicio, A. R. & Gutiérrez-López, G. F. (2005). Description of morphological changes of particles along spray-drying. *J. Food Eng.*, 67, 79-184.
- Baggio, C. H., Freitas, C. S., Otofujii, G. M., Cipriani, R. C., De Souza, L. M., Sasaki, G. L., Iacomini, M., Marques, M. C. A. & Mesia-Vela, S. (2007). Flavonoid-rich fraction of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reiss protects the gastric mucosa of rodents through inhibition of both H⁺,K⁺-ATPase activity and formation of nitric oxide. *J. Ethnopharmacol.*, 113, 433–440.
- Bassani, V. L., Ortega, G. G. & Petrovick, P. R. (2005). Desenvolvimento tecnológico de produtos fitoterápicos. *Revista Fitos*, 1(1), 14-17.
- Billon, A., Bataille, B., Cassanas, G. & Jacob, M. (2000). Development of spray-dried acetaminophen microparticles using experimental designs. *Int. J. Pharm.*, 203, 159–168.
- Bodhmagé, A. (2006). Correlation between physical properties and flowability indicators for fine powders. M. Sc. Thesis. Department of Chemical Engineering. University of Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan, Canada.
- Broadhead, J., Edmond Rouan, S. K. & Rhodes, C. T. (1992). The Spray Drying of Pharmaceuticals. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 18(11-12), 1169-1206.
- Cai, Y.Z. & Corke, H. (2000). Production and properties of spray-dried *Amaranthus* betacyanin pigments. *J. Food Sci.*, 65(6), 1248–1252.
- Çelik, M. & Wendel, S. C. (2005). Spray drying and pharmaceutical applications. In D. M. Parikh (2 Ed.), *Handbook of pharmaceutical granulation technology* (pp. 129-158). Boca Raton: Taylor & Francis Group.

Conte, U., Conti, B., Giunchedi, P. & Maggi, L. (1994). Spray dried polylactide microsphere preparation: influence of the technological parameters. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20(3), 235-258.

Da Silva, D. M. (2003). *Desenvolvimento de forma farmacêutica semi-sólida contendo extrato padronizado de Achyrocline satureioides (Lam.) DC. Asteraceae*. M. Sc. Dissertation, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

Da Silva FA 2007. *Avaliação tecnológica e atividade antioxidante de produtos secos por spray-drying de Ilex paraguariensis A. St. Hill. – Aquifoliaceae (erva-mate)*. Ph. D. Thesis, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

De Souza, L. M., Cipriani, T. R., Iacomini, M., Gorin, P. A. J. & Sasaki, G. L. (2008). HPLC/ESI-MS and NMR analysis of flavonoids and tannins in bioactive extract from leaves of *Maytenus ilicifolia*. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 47, 59–67.

De Souza, T. P. (2004). *Desenvolvimento tecnológico e otimização de formas farmacêuticas sólidas contendo alto teor de produto seco por aspersão de Phyllanthus niruri L. (euphorbiaceae)*. Ph. D. Thesis, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

European Pharmacopoeia 5th edition. (2005). Council of Europe, Strasbourg, p. 241-242.

Fletcher, D. F., Guo, B., Harvie, D. J. E., Langrish, T. A. G., Nijdam, J. J. & Williams, J. (2006). What is important in the simulation of spray dryer performance and how do current CFD models perform? *Appl. Math. Model.*, 30, 1281–1292.

Huang, L., Kumar, K. & Mujumdar, A. S. (2003). A parametric study of the gas flow patterns and drying performance of co-current spray dryer: results of a computational fluid dynamics study. *Drying Technol.*, 21(6), 957-978.

Huang, L., Kumar, K. & Mujumdar, A. S. (2004). Simulation of spray dryer fitted with a rotatory disk atomizer using a three-dimensional computational fluid dynamic model. *Drying Technol.*, 22(6), 1489–1515.

Jonat, S. (2005). *The mechanism of hydrophilic and hydrophobic colloidal silicon dioxide types as glidants*. Dissertation. Fakultät für Chemie und Pharmazie. Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Tübingen, Germany.

Jorge, R. M., Leite, J. P. V., Oliveira, A. B. & Tagliati, C. A. (2004). Evaluation of antinociceptive, anti-inflammatory and antiulcerogenic activities of *Maytenus ilicifolia*. *J. Ethnopharmacol.*, 94, 93–100.

Lieberman, H., A. & Lachman L. (1989). *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1, 2nd Ed. New York, USA: Marcel Dekker, Inc.

List, P. H. & Schmidt, P. C. (1989). *Phytopharmaceutical Technology*. Boca Raton, USA: CRC Press.

- Masters K. (1985). *Spray Drying Handbook*. 4. ed. London: George Godwin.
- Montanari, T. & Bevilacqua E. (2002). Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart. on pregnant mice. *Contraception*, 65, 171–175.
- Moura T. F., Gaudy, D., Jacob M., Terol, A., Pauvert, B. & Chauvet A. 1996. Vitamin C spray drying: study of the thermal constraint. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 22 (5), 393-400.
- Oakley, D. E. (2004). Spray dryer modeling in theory and practice. *Drying Technol.*, 22(6), 1371-1402.
- Oliveira, M. G. M., Monteiro, M. G., Macaúbas, C., Barbosa, V. P. & Carlini E. A. (1991). Pharmacologic and toxicologic effects of two *Maytenus* species in laboratory animals. *J. Ethnopharmacol.*, 34, 29–41.
- Oliveira, O. W., Pavei, C., Piran, S. M. & Petrovick, P. R. (2008). Liquid Chromatographic method for catechin assay in *Maytenus ilicifolia* spray dried extracts. To be submitted to *Phytochemical Analysis*.
- Oliveira, O. W. & Petrovick, P. R. (2008). Spray drying de produtos naturais: bases e aplicações. To be submitted to *Braz. J. Pharmacogn.*
- Pérez-Correa, J. R. & Farías, F. (1995). Modelling and control of a spray dryer: a simulation study. *Food Control*, 6(4), 219-227.
- Petrovick GF (2006). *Desenvolvimento e avaliação tecnológica de granulado revestido contendo produto seco por spray drying de Achyrocline satureioides (Lam) D.C. Asteraceae (marcela)*. M. Sc. Dissertation, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.
- Prescott, J. K. & Barnum, R. A. (2000). On powder flowability. *Pharmaceutical Technology*, October, 60-84.
- Rattes, A. L. R. & Oliveira, W. P. (2007). Spray drying conditions and encapsulating composition effects on formation and properties of sodium diclofenac microparticles. *Powder Technol.*, 171, 7–14.
- Queiroga, C. L., Silva, G. F., Dias, P. C., Possenti, A. & De Carvalho, J. E. (2000). Evaluation of the antiulcerogenic activity of friedelan-3 β -ol and friedelin isolated from *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). *J. Ethnopharmacol.*, 72, 465–468.
- Quek, S. Y., Chok, N. K. & Swedlund, P. (2007). The physicochemical properties of spray-dried watermelon powders. *Chem. Eng. Process.*, 46, 386–392.
- Souza-Formigone, M. L. O., Oliveira, M. G. M., Monteiro, M. G., Silveira Filho, N. G., Braz, S. & Carlini, E. A. (1991). Antiulcerogenic effects of two *Maytenus* species in laboratory animals. *J. Ethnopharmacol.*, 34, 21–27.
- Shirota, O., Morita, H., Takeya, K. & Itokawa, H. (1994). Cytotoxic aromatic triterpenes from *Maytenus ilicifolia* and *Maytenus chuchuhuasca*. *J. Nat. Prod.*, 57, 1675–1681.

Simões, C. M. O., Mentz, L. A., Schenkel, E. P., Irgang, B. E & Stehman, J. R. (1998). *Plantas da Medicina Popular no Rio Grande do Sul*. 4 ed. Porto Alegre, Brazil: UFRGS.

Soares, L. A. L. (2002). *Obtenção de comprimidos contendo alto teor de produto seco por aspersão de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek – Celastraceae. Desenvolvimento tecnológico de produtos intermediários e final*. Ph. D. Thesis, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

Soares, L. A. L., González Ortega, G., Petrovick, P. R. & Schmidt, P. C. (2005). Dry granulation and compression of spray-dried plant extracts. *AAPS Pharmsci* 6(3), E359-E366.

Spaniol, B. (2007). *Comparação do comportamento compressional de granulado contendo produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* L. entre máquinas de comprimir alternativa e rotativa*. M. Sc. Dissertation, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

Tiberti, L. A., Yariwake, J. H., Ndjoko, K. & Hostettmann, K. (2007). Identification of flavonols in leaves of *Maytenus ilicifolia* and *M. aquifolium* (Celastraceae) by LC/UV/MS analysis. *Journal of Chromatogr. B*, 846, 378–384.

Tonon, R. V., Brabet, C., & Hubinger, M. D. (2008). Influence of process conditions on the physicochemical properties of açai (*Euterpe oleraceae* Mart.) powder produced by spray drying. *J. Food Eng.*, 88, 411–418.

United States Pharmacopeia and the National Formulary (USP 30 - NF 25). Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention, Inc.; 2007.

Vasconcelos, E. A. F., Medeiros, M. G. F., Raffin, F. N. & Moura, T. F. A. L. (2005). Influência da temperatura de secagem e da concentração de Aerosil® 200 nas características dos extratos secos por aspersão da *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae). *Braz. J. Pharmacogn.*, 15(3), 243-249.

Vehring, R., Foss, W. R. & Lechuga-Ballesteros, D. (2007). Particle formation in spray drying. *Aerosol Science*, 38(7), 728-746.

Velloso, J. C. R., Khalil, N. M., Formenton, V. A. F., Ximenes, V. F., Fonseca, L. M., Furlan, M., Brunetti, I. L. & Oliveira, O. M. M. F. (2006). Antioxidant activity of *Maytenus ilicifolia* root bark. *Fitoterapia*, 77, 243-244.

6 CONCLUSÕES

- A análise do extrato seco de *Maytenus ilicifolia* utilizado como matéria-prima neste trabalho, apresentou resultados de umidade residual e pH em conformidade com os limites preconizados pela literatura. As divergências morfológicas perante outros trabalhos publicados podem ser atribuídas ao tipo de adjuvante, forma de secagem e da especificação do produto de partida.
- O método por cromatografia líquida de alta eficiência desenvolvido e validado para quantificação de catequina em produtos secos por aspersão, contemplou todos os critérios preconizados.
- Aumento no rendimento do processo foi evidenciado quando a velocidade do atomizador, a concentração do Aerosil e a temperatura de entrada estavam nos níveis altos.
- Os produtos secos por aspersão que apresentaram os menores valores de umidade residual foram os produzidos com Aerosil 30 % e temperatura de entrada de 180 °C.
- A temperatura de entrada e a concentração de Aerosil foram os fatores que provocaram alterações morfológicas nas partículas dos produtos secos. Quando ambos estavam em nível alto, causaram uma redução na formação de aglomerados, sendo observadas partículas mais esféricas e distribuição granulométrica mais homogênea.
- O tamanho médio das partículas foi inversamente proporcional à velocidade do atomizador e diretamente proporcional a concentração de Aerosil.
- A concentração de Aerosil foi o principal fator que afetou as propriedades de fluxo dos produtos secos por aspersão, propiciando melhores resultados quando utilizado no nível alto.

- Os ensaios de quantificação do marcador catequina, evidenciaram que a concentração de Aerosil e a temperatura, ambos em nível alto provocaram uma redução no teor de catequina.

7 REFERÊNCIAS

AULTON, M.E. **Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design**. 2 ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 2002. Cap. 26, p. 389-390.

BAGGIO, C.H.; FREITAS, C.S.; OTOFUJI, G.M; CIPRIANI, R.C.; DE SOUZA, L.M.; SASSAKI, G.L.; IACOMINI, M.; MARQUES, M.C.A.; MESIA-VELA, S. Flavonoid-rich fraction of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reiss protects the gastric mucosa of rodents through inhibition of both H⁺,K⁺-ATPase activity and formation of nitric oxide. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 113, p. 433–440, 2007.

BASSANI, V.L.; ORTEGA, G.G.; PETROVICK, P. R. Desenvolvimento tecnológico de produtos fitoterápicos. **Revista Fitos**. São Paulo, v.1, n.1, p.14 - 17, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada n° 48 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, 18. mar. 2004a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Específica n° 91 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre alterações pós-registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, 18. mar. 2004b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Específica n° 89 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre a Lista de registro simplificado de fitoterápicos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, 18. mar. 2004c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n° 971, de 3 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**, 4.mai.2006a. Disponível em <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2006/GM/GM-971.htm>>. Acesso em 22.jun.2006a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Decreto n° 5.813, de 22 de junho de 2006b. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **Diário Oficial da União**, 23.jun.2006b. Disponível em <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Decreto/D5813.htm>. Acesso em 25.jun.2006b.

BROADHEAD, J.; ROUAN, S.K.E.; RHODES, C.T. The Spray Drying of Pharmaceuticals. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.18, n. 11-12, p. 1169-1206, 1992.

CALIXTO, J.B. Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America: a personal view. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 100, n. 1-2, p.131-134, 2005.

CAMPOS, A.M. **Desenvolvimento de extratos secos nebulizados de *Ilex paraguariensis* St. Hill. Aquifoliaceae (erva-mate)**. Dissertação (Mestrado em

Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 1996.

CARLINI, E.A. (coord.) **Estudo da ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras** (*Maytenus ilicifolia* “espineira-santa” e outras). Brasília: CEME/AFIP, 1988.

CARLINI, E.A.; PETROVICK, P.R. Droga antiulcerogênica de *Maytenus ilicifolia* e processo de obtenção do mesmo. PI9904502-8. **Revista de Propriedade Intelectual**, n. 1558, desp. 3.1, 2000.

CARVALHO, E.L.S. **Desenvolvimento de produto seco nebulizado de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss. – Celastraceae (espineira-santa)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. UFRGS. Porto Alegre, 1997.

CARVALHO, A.C.B.; BALBINO, E.E.; MACIEL, A.; PERFEIRO, J.P.S. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 2, p. 314-319, 2008.

CORRÊA, M.P. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. Rio de Janeiro: Ministério da Agricultura, Instituto Brasileiro de Desenvolvimento Florestal, 1984. Vol. 6, p. 134–135.

COUTO, A.G. **Desenvolvimento e avaliação tecnológica de granulados contendo produto seco nebulizado de *Phyllanthus niruri* L. – Euphorbiaceae (quebra-pedra)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -: Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 2000.

DE PAULA, I.C. **Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato seco nebulizado de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Compositae – marcela**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 1997.

DE SOUZA, K.C.B. **Desenvolvimento de metodologia analíticas e tecnológicas na obtenção de extratos secos nebulizados de *Passiflora edulis* forma flavicarpa**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 1997.

DE SOUZA, L.M.; CIPRIANI, T.R.; IACOMINI, M.; GORIN, P.A.J.; SASSAKI, G.L. HPLC/ESI-MS and NMR analysis of flavonoids and tannins in bioactive extract from leaves of *Maytenus ilicifolia*, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 47, p. 59–67, 2008.

DEVIIENNE, K.F.; RADDI, M.S.G.; POZETTI, G.L. Das plantas medicinais aos fitofármacos. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v. 6, n. 3, p. 11-14, 2004.

DUARTEA, M.R.; DEBURB, M.C. Stem and leaf morphoanatomy of *Maytenus ilicifolia*. **Fitoterapia**. v. 7, p. 41–49, 2005.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. IV ed., São Paulo: Atheneu, 2004.

FOSTER, T.P.; LEATHERMAN, M.W.; Powder Characteristics of Proteins Spray-Dried from Different Spray-Dryers. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 21, n. 15, p. 1705-1723, 1995.

JORGE, R.M.; LEITE, J. P.; OLIVEIRA, A.B.; TAGLIATI, C. A. Evaluation of antinociceptive, anti-inflammatory and antiulcerogenic activities of *Maytenus ilicifolia*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 94, p. 93–100, 2004.

LIST, P.H.; SCHMIDT, P.C. **I farmaci di origine vegetale: tecnologie di estrazione dalle piante medicinali**. Milão:Ulrico Hoepli, 1989.

MARIOT, M. P.; BARBIERI, R. L. **Espinheira-santa: uma alternativa para a pequena propriedade**. Embrapa Clima Temperado – Documentos 177. Versão online. Pelotas: 2006.

MASTERS, K. **Spray Drying Handbook**. 4. ed. London: George Godwin, 1985.

MONTGOMERY, D. C. **Design and Analysis of Experiments**. 5th. New York: John Wiley, 2001.

OKIGBO, R.N.; MMEKA, E.C. An Appraisal of Phytomedicine in Africa. **King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang Science and Technology Journal**, v. 6, n. 2, p. 83-94, 2006.

PAGLIARUSSI, R.S.; BASTOS, J.K.; FREITAS, L.A.P. Fluid bed drying of guaraná (*Paullinia cupana* HBK) extract: effect of process factor on caffeine content. **AAPS PharmSciTech**, v. 7, n. 2, p. E1-E7, 2006.

PEREIRA, A.M.S.; JANUÁRIO, A.H.; QUEIROZ, M.E.E.; BIONDO, R.; FRANÇA, S.C. Evaluation of *Maytenus aquifolia* Mart. and *Maytenus ilicifolia* Mart. chemotypes for tannins, total phenols and triterpenes. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v.8, n.1, p.13-17, 2005.

QUEIROGA, C.L.; SILVA, G.F.; DIAS, P.C.; POSSENTI, A.; DE CARVALHO, J.E. Evaluation of the antiulcerogenic activity of friedelan-3 β -ol and friedelin isolated from *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 72, p. 465–468, 2000.

RAFFIN, R.P.; GUTERRES, S.S.; POHLMANN, A.R.; RÉ, M.I. Powder characteristics of pantoprazole delivery systems produced in different spray-dryer scales. **Drying Technology**, v.24, n.3, p.339 - 348, 2006.

SHAW, F. V. Spray Drying as an Alternative Granulation Technique. In: PARIKJ, D. M. **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. New York: Marcel Dekker, 1997. Cap. 5, p.75-96.

SILVA, D.M. da **Desenvolvimento de forma farmacêutica semi-sólida contendo extrato padronizado de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Asteraceae**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 2003.

SIMÕES, C.M.O.; MENTZ, L.A.; SCHENKEL, E.P.; IRGANG, B.E; STEHMAN, J.R. **Plantas da Medicina Popular no Rio Grande do Sul**. 4 ed. Porto Alegre: UFRGS, 1998.

SOARES, L.A.L. **Obtenção de comprimidos contendo alto teor de produto seco por aspersão de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reissek – Celastraceae. Desenvolvimento tecnológico de produtos intermediários e final**. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, Porto Alegre, 2002.

SOARES, L.A.L; GONZALEZ ORTEGA G.; PETROVICK P.R.; SCHMIDT P.C. Dry Granulation and Compression of Spray-Dried Plant Extracts. **AAPS PharmSciT**, v. 6, n. 3, p. E359-E366, 2005a.

SOARES, L.A.L; GONZALEZ ORTEGA G.; PETROVICK P.R.; SCHMIDT P.C. Optimization of Tablets Containing a High Dose of Spray-Dried Plant Extract: A Technical Note. **AAPS PharmSciT**, v. 6, n. 3, p. E367-E371, 2005b.

SOARES, L.A.L.; OLIVEIRA, A.L.; ORTEGA, G.G.; PETROVICK, P.R. Development and validation of a LC-method for determination of catechin and epicatechin in aqueous extractives from leaves of *Maytenus ilicifolia*. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 36, p. 787–790, 2004.

SONAGLIO, D.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P.R.; BASSANI, V.L. Desenvolvimento tecnológico e produção de fitoterápicos. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. (org.) **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. 1ª reimpr., Porto Alegre: UFRGS, Florianópolis: UFSC, 2004. p. 289-326.

UNITED STATES Pharmacopeia and the National Formulary (USP 30 - NF 25). Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention, 2007.

VELLOSA, J.C.R.; KHALIL, N.M.; FORMENTON, V.A.F.; XIMENES, V.F.; FONSECA, L.M.; FURLAN, M.; BRUNETTI, I.L.; OLIVEIRA, O.M.M.F. Antioxidant activity of *Maytenus ilicifolia* root bark. **Fitoterapia**, v. 77, p. 243-244, 2006.

WENDEL, S.; ÇELIK, M. Uma Visão geral Sobre o Uso da Tecnologia de Spray-Drying. **Pharmaceutical Technology**, Abril, p. 31-45, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO monographs on selected medicinal plants**. V. 1. Genebra: World Health Organization, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine**. Genebra: World Health Organization, 2000.

ZHU, N.; SHARAPIN, N; ZHANG, J. Three glucosides from *Maytenus ilicifolia*. **Phytochemistry**, v. 47, n. 2, p. 265-268, 1998.