

Caracterização Tecnológica do Produto Seco por Aspersão de *Phyllanthus niruri* L. (Euphorbiaceae)

Angélica Garcia COUTO, Valquiria Linck BASSANI,
George GONZÁLEZ ORTEGA e 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. 90610-000 Porto Alegre. RS. Brasil

RESUMO. O objetivo deste trabalho foi caracterizar o produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* L. Foram avaliados os parâmetros de densificação (densidades bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade), distribuição granulométrica, aspectos macro e microscópico, fluxo (ângulo de repouso e fluxo dinâmico), assim como perda por dessecação, pH e teor de flavonóides totais. O produto seco por aspersão de *P. niruri* foi classificado como pó finíssimo, de baixa densidade, fluxo não homogêneo e sistema de empacotamento estável.

SUMMARY. "Technological Characterization of *Phyllanthus niruri* Spray Dried Extract". The aim of this work was to characterize the spray dried extract of *Phyllanthus niruri* L.. Densification parameters (bulk and tap densities, Hausner factor, compressibility index and compactability), particle size, macro and microscopic aspects, flowability (angle of repose and dynamic flow), as well the loss on drying, pH and flavonoid content were evaluated. *P. niruri* spray dried extract was qualified as a fine powder, with low density, not homogeneous flow and stable packing system.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a técnica de *spray-drying* tem sido amplamente utilizada na pesquisa e desenvolvimento de formas farmacêuticas. Na área de medicamentos fitoterápicos, em especial, esta técnica objetiva a obtenção de extratos com maior concentração de constituintes químicos e melhores características tecnológicas¹⁻⁵. Dentre estas, em geral, os produtos secos por aspersão, apresentam-se na forma esférica com faixa de distribuição granulométrica controlável^{6,7}. Quando empregados como produtos farmacêuticos intermediários pulverêos, os produtos secos por aspersão, possuem facilidade de manuseio, contribuindo para a obtenção de preparações com homogeneidade de distribuição dos constituintes².

Um número crescente de trabalhos que empregam a metodologia de secagem por aspersão de soluções extrativas vegetais, como, por e-

xemplo, de *Achyroclines satureioides*^{1,5,8-10}, *Ilex paraguariensis*⁴, *Maytenus ilicifolia*^{11,12}, *Phyllanthus niruri*¹³, *Cecropia glaziovii*⁷ e *Passiflora edulis*⁶, tem sido realizado no Programa de Pós-graduação do Curso de Ciências Farmacêuticas da UFRGS, demonstrando a viabilidade de utilização desta técnica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Matérias-primas

Foi utilizado o produto seco por aspersão (PSA) de *Phyllanthus niruri* obtido a partir da secagem da solução extrativa aquosa na proporção ponderal de 7,5 : 100 (planta : solvente) acrescida de dióxido de silício coloidal na concentração de 30% calculada sobre o resíduo seco da solução extrativa. O PSA foi produzido em torre de secagem por aspersão Büchi® Mini Spray-drier 190 com aspersor pneumático de 0,7 mm de abertura, a 145 ± 2 °C de temperatura de en-

PALAVRAS-CHAVE: *Phyllanthus niruri*, Fitoterápico, Produto seco por aspersão.

KEY WORDS: *Phyllanthus niruri*, Phytopharmaceutical, Spray dried extract.

* Autor a quem a correspondência deverá ser enviada.

trada do ar de secagem, a 105 ± 2 °C de temperatura de saída, com fluxo de alimentação da solução extrativa de 3,0 ml/min e pressão do ar comprimido de 200 kPa¹³. Como adjuvante de secagem foi empregado dióxido de silício coloidal (Aerosil® 200) (Degussa/ São Paulo).

Foram empregadas como material vegetal as partes aéreas de *Phyllanthus niruri* L., fornecidas pelo Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas da Universidade Estadual de Campinas (CPQBA/UNICAMP) onde foram coletadas, identificadas e tratadas.

Determinação da perda por dessecação¹¹

O teor de umidade foi determinado por método gravimétrico, em balança analítica Mettler PM 200 com sistema de secagem por infravermelho Mettler CP16, utilizando-se amostras de 500 mg, colocadas em pesa-filtros, previamente tarados, e dessecados nas seguintes condições: sensibilidade de 120 s e temperatura de 105 °C, com intervalo de 10 min entre cada determinação. O resultado expressa a média de cinco determinações.

Determinação de pH (USP 24)¹⁴

Cerca de 500,0 mg do PSA foram pesados e dispersos em 15 ml de água destilada. O pH foi medido a 25 °C, em potenciômetro Digimed DM pH 2 calibrado com soluções tampão de fosfato e acetato, pH 7,0 e 4,0, respectivamente. O resultado corresponde à média de cinco determinações.

Análise quantitativa do teor de flavonóides totais

O teor de flavonóides totais (TFT, m/m) foi determinado a partir de 500 mg de PSA, segundo metodologia descrita no código alemão de medicamentos¹⁵ e modificada por Soares¹³. A leitura da absorvância foi realizada em espectrofotômetro Hewlett-Packard 8452A em 420 nm, e o TFT calculado conforme a equação 1,

$$TFT = \frac{A \cdot FD}{e \left[m - \left(m \frac{pd}{100} \right) \right]} \quad (1)$$

onde, A = absorvância lida (AUFS); FD = fator de diluição (625); m = massa do PSA (g); pd = perda por dessecação do PSA (% m/m); e = $E_{1cm}^{1\%}$ = 500, absorção específica do complexo AlCl₃-quercetina. Os resultados expressam a média de três determinações com três repetições.

Rendimento da operação de secagem

O rendimento bruto foi calculado através da diferença entre a massa teórica esperada do total de sólidos presentes no fluido de alimentação e a massa de PSA obtido, considerando-se a perda por dessecação da amostra.

Análise granulométrica

A avaliação da distribuição granulométrica foi realizada através da medição do diâmetro de Feret de, no mínimo, 500 partículas, em microscópio óptico Jena com ocular provida de nônio com 10 vezes de aumento e objetiva de 40 vezes. O diâmetro médio foi calculado, a partir das curvas de distribuição granulométrica em função da frequência acumulada percentual¹⁶, considerando o diâmetro de 50% das partículas e o desvio padrão da distribuição, através da razão entre os diâmetros de 84% e 50% das mesmas e do método aritmético¹⁷.

Determinação das densidades bruta e de compactação, do fator de Hausner, do índice de compressibilidade e da compactabilidade

Uma massa de amostra (**Ma**), correspondente a cerca de 10 g de PSA, foi pesada e transferida cuidadosamente para uma proveta de 50 ml, medindo-se o volume livremente ocupado pelo pó (volume bruto, **Vb**). Em volúmetro de compactação J. Engelsmann, segundo a farmacopéia européia¹⁸, o pó foi submetido a 10, 500 e 1250 quedas, anotando-se os respectivos volumes (**V**₁₀, **V**₅₀₀ e **V**₁₂₅₀). Nos casos em que o volume ocupado pelo pó após 1250 quedas apresentou diferença superior a 1 ml em relação ao volume do pó após 500 quedas, o ensaio foi repetido em séries de 1250 quedas, até diferença inferior a 1 ml entre duas leituras subsequentes, obtendo-se o volume de compactação (**Vc**).

As densidades bruta (**db**) e de compactação (**dc**) foram calculadas pelas equações 2 e 3 e expressam a média de três determinações.

$$db = \frac{Ma}{Vb} \quad (2) \quad dc = \frac{Ma}{Vc} \quad (3)$$

O fator de Hausner (FH)¹⁹ foi determinado através do quociente entre as densidades de compactação e bruta, conforme a equação 4.

$$FH = \frac{dc}{db} \quad (4)$$

Para o cálculo do índice de compressibilidade ou índice de Carr (IC) ²⁰, utilizaram-se os dados obtidos para as densidades bruta e de compactação, segundo a equação 5.

$$IC = \frac{dc - db}{dc} \cdot 100 \quad (5)$$

A compactabilidade (C) ²¹ foi calculada através da diferença entre os volumes após 10 (V_{10}) e 500 quedas (V_{500}), conforme a equação 6.

$$C = V_{10} - V_{500} \quad (6)$$

Os valores encontrados para o fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade, representam a média de três determinações.

Determinação do ângulo de repouso

O ângulo de repouso foi avaliado, empregando-se o aparelho segundo Parthirana & Gupta ²², modificado por Guterres ²³. As medidas foram feitas diretamente no registro das sombras projetadas e o ângulo de repouso (α) foi obtido através do cálculo da tangente do triângulo formado, conforme as equações 7 e 8. Os resultados expressam a média de três determinações, utilizando-se uma massa correspondente ao volume bruto de 30 ml.

$$\alpha = \frac{l}{tg \alpha} \quad (7) \quad tg \alpha = \frac{h}{r} \quad (8)$$

onde, α = ângulo de repouso ($^{\circ}$) e $tg \alpha$ = quociente entre os catetos oposto (h) e adjacente (r) do triângulo.

Determinação do fluxo ²¹

O fluxo foi avaliado através do escoamento dinâmico do pó em fluxômetro MQBAL.1 (Micro-

química) com funis de aço inoxidável e dimensões segundo a farmacopéia européia ¹⁸, dotado de módulo de descarga automática, balança analítica e interface para computador para gerenciamento e avaliação de dados. Sobre o módulo de descarga montou-se um funil de aço inoxidável composto de duas partes acopladas entre si. A parte inferior pode ser intercambiada de acordo com o diâmetro de descarga desejado. A distância entre o orifício de descarga e o prato da balança foi ajustado para 2 cm.

Cerca de 10 g da amostra foram colocados no conjunto de funis, testando-se dois tipos de funis inferiores, um com diâmetro de descarga igual a 1,0 cm e outro com 1,5 cm. Os dados foram registrados graficamente na forma de peso em função do tempo pelo programa computacional MQbal®. O comportamento de fluxo da amostra foi avaliado através da análise das curvas que descrevem o escoamento, fornecidas pelo programa do equipamento e ajustadas, empregando-se o programa Excel®, e da velocidade de fluxo, calculada através da determinação da inclinação das retas. Os resultados expressam a média de quatro determinações.

Microscopia eletrônica

A fotomicrografia foi obtida em microscópio eletrônico de varredura Jeol modelo JSM 5800 com aumento de 6000 vezes, após a metalização com ouro no metalizador Jeol Jee 4B modelo JVG-IN.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados da análise da perda por dessecação, do pH, e do teor de flavonóides totais (Tabela 1) foram comparados com aqueles já relatados na literatura ¹³ para o produto seco por aspersão (PSA) de *Phyllanthus niruri* obtido através do mesmo protocolo.

O controle de umidade residual nos produtos secos de origem vegetal é de especial importância, dada à característica marcadamente

Ensaio	Dados experimentais	Dados da literatura ¹³
	$\bar{x} \pm s$ (CV %)	$\bar{x} \pm s$ (CV %)
PD (% m/m)	2,99 ^a (0,03 (0,94)	3,65 ^b (0,16 (4,38)
PH	4,74 ^a (0,02 (0,53)	4,58 ^b (0,02 (0,33)
TFT (g %, m/m)	0,2451 ^a (0,0130 (5,22)	0,2624 ^b (0,0090 (3,43)

Tabela 1. Características físico-químicas de produtos secos por aspersão de *Phyllanthus niruri*. PD: perda por dessecação; TFT: teor de flavonóides totais expressos como quercetina; ^amédias seguidas pela mesma letra nas linhas não diferem em nível de 1 % de probabilidade pelo teste de Tukey.

sensível à umidade ambiental, conforme tem-se observado em trabalhos anteriores que empregam a técnica de *spray-drying* para secagem de soluções extrativas utilizando adjuvantes de secagem^{5-8,24}. Em virtude do alto poder de sorção, o acondicionamento e a estocagem deste tipo de produto devem ser adequados, a fim de atender às especificações quanto aos limites máximos permitidos para o teor de umidade.

A umidade residual encontrada para o PSA, conforme consta na Tabela 1, está abaixo dos limites máximos de 4% (m/m) preconizado pela farmacopéia brasileira²⁵ e de 6 a 7%, para produtos com acondicionamento não hermético²⁶. Apesar da diferença existente entre os produtos secos por aspersão de *P. nitruri* (Tabela 1), ambos atendem à exigência farmacopeica. A diferença pode ser atribuída às variáveis do processo de secagem por aspersão, relacionadas, por exemplo, com a oscilação das condições externas de temperatura e umidade.

Em relação ao pH, o valor obtido para o PSA reconstituído em água não apresentou diferença estatisticamente significativa dos valores para a solução extrativa original, sugerindo que as características físico-químicas dos componentes da solução extrativa não sofreram influência do adjuvante de secagem empregado no processo. A diferença estatística encontrada entre os produtos (Tabela 1) é irrelevante do ponto de vista tecnológico, considerando as oscilações ligadas às condições experimentais, principalmente quando realizadas por analistas e épocas diferentes.

Embora o material vegetal não fosse oriundo da mesma época de coleta, com teores de flavonóides totais diferentes, 0,53 g%²⁷ e 0,80 g%¹³, as operações de extração e subsequente secagem por aspersão, realizadas seguindo o mesmo protocolo metodológico, resultaram em produtos com valores muito semelhantes, reduzindo a diferença para 7,65%.

O PSA obtido apresentou aspecto pulveroso muito fino e solto, de coloração castanho claro. O rendimento bruto da operação de secagem foi de 82%, valor superior, ao obtido por Soares¹³, que foi de cerca de 74%, o que pode ser explicado pela quantidade maior de adjuvante de secagem necessário para realização do presente trabalho, já que o teor de sólidos presentes na solução extrativa original foi consideravelmente menor (1,06%)²⁷, em relação ao valor obtido por Soares (2,13%)¹³.

A distribuição granulométrica do PSA demonstra que 80,23% das partículas distribuem-se entre 1,75 e 8,75 μm , sendo que 56,43% encon-

tram-se na faixa de 1,75 a 5,25 μm (Figura 1), caracterizando o PSA como pó finíssimo de acordo com a classificação da farmacopéia brasileira²⁵. Resultados semelhantes foram encontrados por Heberlé⁷, que utilizou a mesma proporção de adjuvante na obtenção de PSA de *Cecropia glaziovii*, cujo valor de resíduo seco da solução extrativa também fora inferior a 1,5% (m/m).

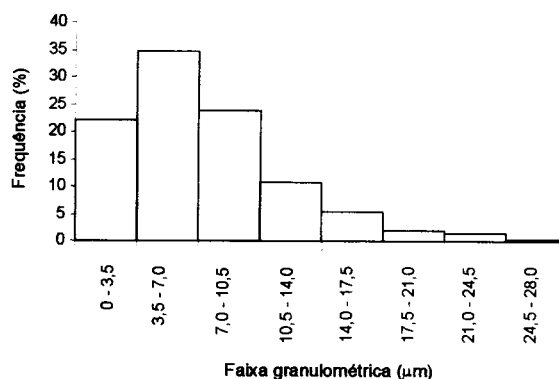


Figura 1. Histograma da distribuição granulométrica do produto seco por aspersão.

Da curva de distribuição granulométrica (Figura 2), que representa o tamanho de partícula em escala logarítmica em função da frequência acumulada percentual em escala linear, pode ser extrapolado o diâmetro médio das partículas e o desvio padrão geométrico^{17,28}. Foi obtido o diâmetro médio de $4,20 \pm 2,37 \mu\text{m}$, diferenciando-se do resultado obtido por Soares¹³ com diâmetro médio de $1,7 \mu\text{m}$. O desvio padrão, maior que 2, representa ampla faixa de distribuição granulométrica segundo Wells¹⁷. Estas observações sugerem que a reprodutibilidade da distribuição granulométrica, pelo método de secagem empregado, está vinculada ao teor de sólidos no fluido de alimentação, sendo este, mais um fator crítico entre as condições de secagem a serem consideradas.

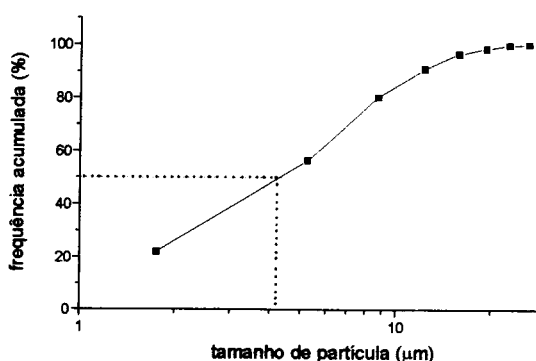


Figura 2. Representação gráfica da distribuição granulométrica do PSA, em função da frequência acumulada percentual.

Outro procedimento empregado para analisar a distribuição granulométrica das partículas do pó, a partir de sua observação por microscopia óptica, foi o método aritmético ¹⁷. Através dos cálculos apresentados na Tabela 2, foi possível expressar o diâmetro médio (Eq. 9) e o desvio padrão granulométrico (Eq. 10), obtendo-se o valor de $7,20 \pm 4,57 \mu\text{m}$ para o PSA.

$$\bar{X} = \frac{\sum n\bar{x}_i}{n} \quad (9)$$

$$\sigma_g = \sqrt{\frac{\sum n(\bar{x}_i)^2 - \frac{(\sum n\bar{x}_i)^2}{n}}{n-1}} \quad (10)$$

Embora pareçam discrepantes, estes dados, quando analisados por métodos que possuem critérios de avaliação diferentes, podem apresentar valores díspares, porém de interpretação semelhante, e somente servem de parâmetros comparativos quando analisados entre si. No caso deste trabalho, os métodos aplicados indicaram uma distribuição granulométrica ampla para o PSA ¹⁷. Nota-se que esta tem sido uma característica comum aos produtos secos de origem vegetal obtidos pela técnica de *spray-drying*, com sistema de aspersão constituído por bocal pneumático ^{6,7,11,13,24}. Esta característica pode ser derivada da utilização de adjuvante de secagem ¹³, constituído de partículas com diminuto tamanho (dióxido de silício coloidal, diâmetro médio = $0,007$ a $0,016 \mu\text{m}$) ²⁹, do baixo teor de sólidos em suspensão no fluido de alimentação e do método de secagem por aspersão, que utiliza aspersor pneumático, cujo diâmetro de abertura é o fator determinante ³⁰.

Na inexistência de dados para outros lotes de PSA de *P. niruri*, referentes ao comportamento do fluxo, ângulo de repouso, densidades bruta e de compactação, índice de compactabilidade e compressibilidade, os resultados apresentados na Tabela 3, foram comparados aos encontrados para produtos secos por aspersão (PSA), a partir de soluções extrativas aquosas de outras espécies vegetais, obtidos por outros autores ^{7,24}.

Observa-se, através do exposto na Tabela 3, que os produtos secos vegetais, obtidos pela técnica de *spray-drying* em equipamento com aspersor pneumático de mesma abertura e que utilizam como adjuvante de secagem o dióxido de silício coloidal, apresentam características tecnológicas muito semelhantes, reforçando a hipótese da influência deste adjuvante no parâmetro determinado.

O produto seco por aspersão de *P. niruri*, à semelhança dos outros produtos apresentados na Tabela 3, caracteriza-se por ser um pó pouco denso tanto ao ocupar livremente um determinado espaço, quanto após submetido à densificação, conforme demonstram os baixos valores das densidades bruta e de compactação.

O fator de Hausner (FH), que depende do coeficiente de fricção interparticular, tamanho e forma de partículas, indicando as características de empacotamento, evidencia um produto com sistema de distribuição espacial estável. Esta observação pode ser corroborada pelo valor do índice de compressibilidade (IC) obtido. Segundo Thomas & Pourcelot ³¹, o valor de IC calculado caracterizaria o PSA como material de fluxo não espontâneo, devido ao seu sistema de empacotamento estável.

Faixa granulométrica (μm)	\bar{x}_i (μm)	Frequência (n)	$n\bar{x}_i$
0 - 3,5	1,75	114	199,5
3,5 - 7,0	5,25	180	945,0
7,0 - 10,5	8,75	124	1085,0
10,5 - 14,0	12,25	56	686,0
14,0 - 17,5	15,75	29	456,7
17,5 - 21,0	19,25	10	192,5
21,0 - 24,5	22,75	7	159,2
24,5 - 28,0	26,25	1	26,2
Total		521	3750,2

Tabela 2. Resultado do cálculo matemático do diâmetro médio e do desvio padrão pelo método aritmético ¹⁷ para o produto seco por aspersão.

Ensalos		Dados experimentais	Dados da literatura ²⁴	Dados da literatura ⁷
		PSA	PSM	PCG
db (g/ml)	Média	0,247	0,261	0,239
	± s	0,005	0,002	0,001
	CV %	2,02	0,75	0,602
dc (g/ml)	Média	0,435	0,445	0,426
	± s	0,002	0,008	0,010
	CV %	0,44	1,79	2,27
FH	Média	1,76	1,70	1,78
	± s	0,044	0,033	0,039
	CV %	2,53	1,95	2,201
IC %	Média	43,19	41,30	43,87
	± s	1,42	1,13	1,23
	CV %	3,28	2,75	2,791
C (ml)	Média	118,7	121,67	113,33
	± s	3,51	2,89	2,89
	CV %	2,96	2,37	2,547
α (°)	Média	45,75	54,18	40,00
	± s	5,87	6,71	4,18
	CV %	12,83	12,39	10,46

Tabela 3. Comparação das características tecnológicas de produtos secos por aspersão de diferentes espécies vegetais. **PSN** = produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri*; **PSMI** = produto seco por aspersão de *Maytenus ilicifolia*; **PCG** = produto seco por aspersão de *Cecropia glazioui*; **db** = densidade bruta; **dc** = densidade de compactação; **FH** = fator de Hausner; **IC** = índice de compressibilidade; **C** = índice de compactabilidade; α = ângulo de repouso.

Os altos valores de compactabilidade (C) obtidos para os produtos secos vegetais (Tabela 3) vaticinam problemas potenciais durante etapas subsequentes do ciclo de processamento. Especialmente na obtenção de comprimidos, estes dados sugerem irregularidades na movimentação das partículas durante a compressão ²¹.

O comportamento de fluxo do PSA foi avaliado selecionando-se como funil inferior, aquele com orifício de saída de 1,5 cm de diâmetro, após ser observado o escoamento livre de apenas 20 % da amostra, submetida ao experimento, utilizando-se o funil com orifício de descarga de 1,0 cm.

A curva que descreve o comportamento dinâmico de fluxo demonstra a existência de três fases durante escoamento do pó (Figura 3).

Os intervalos das curvas, correspondentes aos escoamentos de cada fase foram ajustados por equações de regressão, e as velocidades de fluxo, calculadas dos parâmetros destas equações (Tabela 4). Os resultados demonstram que somente na primeira fase o fluxo foi linear.

Face a estas observações, é possível atribuir

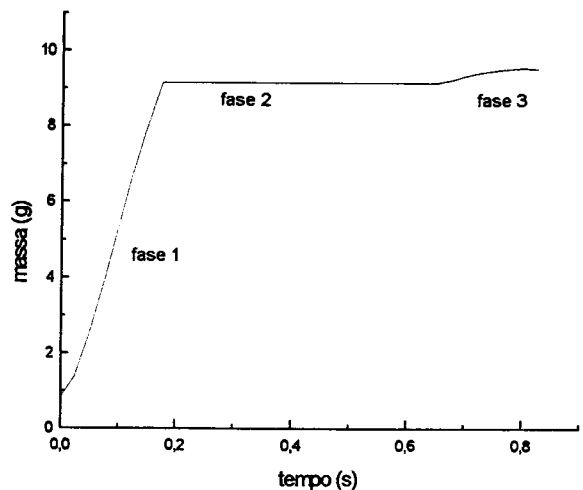


Figura 3. Perfil do escoamento trifásico do produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri*.

ao PSA fluxo livre, porém, heterogêneo. A fase 2 pode ter ocorrido em função da aderência de partículas ou aglomerados do produto às paredes do funil, por ação de forças eletrostáticas, retardando em 0,48 s o escoamento total do

Fases do escoamento	r ²	Equação da reta y = a + bx	Vf (g/s) x ± s (CV %)
1	0,9927	y = 0,3426 + 50,17x	52,80 ± 4,11 (7,78)
2	-	sem fluxo	0
3	-	não linear	3,37 ± 0,62 (18,40)

Tabela 4. Resultados do comportamento de fluxo do produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri*. r² = coeficiente de regressão linear; Vf = velocidade de fluxo obtida da curva não ajustada.

produto. Com grande probabilidade, este comportamento é influenciado pelas características inerentes ao produto analisado, uma vez que, detalhes construtivos do equipamento, que influenciavam o resultado 7, foram corrigidos e adequados às exigências de códigos oficiais 18.

O valor do ângulo de repouso, encontrado para o produto seco nebulizado (Tabela 3), caracteriza-o como material de fluxo pobre 32.

As dificuldades previstas no processamento tecnológico, baseadas na interpretação dos valores de densidades bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade, bem como a avaliação do comportamento de fluxo e ângulo de repouso, relacionam-se certamente com o reduzido tamanho de partículas já que as mesmas apresentam forma esférica, como evidencia a microscopia eletrônica (Figura 4).

CONCLUSÕES

O emprego da tecnologia de *spray-drying* viabilizou a obtenção de um produto com rendimento satisfatório e teor de umidade adequado. A semelhança das características químicas baseadas no teor de flavonóides, como marcadores tecnológicos, bem como físicas, avaliadas pela determinação do pH, entre os produtos secos por aspersão de *Phyllanthus niruri*, obtidos, seguindo a mesma técnica, sugere a reprodutibilidade desta operação de secagem.

O produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* apresentou comportamento de empacota-

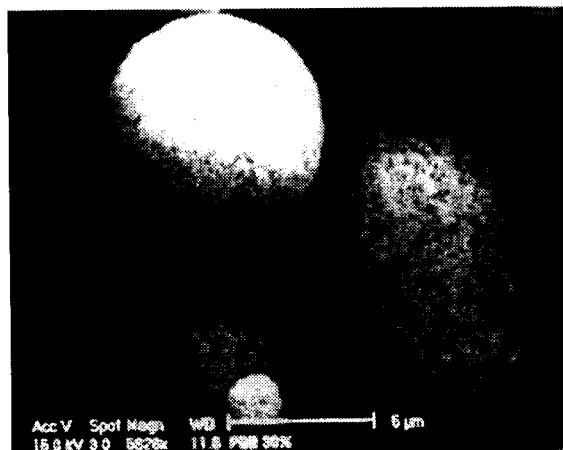


Figura 4. Fotomicrografia do produto seco por aspersão de *Phyllanthus niruri* (aumento de 6000 x).

mento estável com dificuldades de fluxo, características desfavoráveis, como produto intermediário na tecnologia de obtenção de uma forma farmacêutica final, indicando a necessidade da adição de adjuvantes farmacêuticos ou de ações de transformação para contornar estes problemas.

Agradecimentos. Agradecimentos ao Prof. Dr. Pedro M. de Magalhães e ao Eng. Agrôn. Ílio Montanari Jr. do CPQBA/UNICAMP, pelo envio do material vegetal; à Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde/ Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul (FEPPS/SS/RS) pela doação do adjuvante farmacêutico empregado neste trabalho e à CAPES, pelo suporte financeiro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bassani, V.L. (1990) *Valorization de formes galéniques végétales: desalcoolisation et concentration de solutions extractives sur membrane d'osmose inverse*. Montpellier: Faculté de Pharmacie, Université de Montpellier I, Tese de Doutorado
- Gaudy, D., A.Puech & M. Jacob (1991) *Pharm. Acta Helv.* **66**: 5-10
- González Ortega, G.E & P.C. Schmidt (1995) *Acta Farm. Bonaerense* **14**: 173-80
- Campos, A.M. (1996) *Desenvolvimento de extratos secos nebulizados de Ilex paraguariensis St. Hil. Aquifoliaceae (erva-mate)*. Porto Alegre: Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS, Dissertação de Mestrado
- Lemos Senna, E.; P.R. Petrovick, G.E González Ortega & V.L Bassani (1997) *Phytother. Res.* **11**: 123-7
- De Souza, K.C.B.; P.R. Petrovick, V.L. Bassani

- & G.E González Ortega (2000) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **26**: 331-6
7. Heberlé, G.; Wehrmann, L.; Petrovick, P.R. (2000) *Acta Farm. Bonaerense* **19**: 203-210
 8. Teixeira, H.F.; G.G. Ortega, P.R. Petrovick & V.L. Bassani (1995) "Extratos secos nebulizados de *Achyrocline satuireioides* I: Avaliação de características físicas, químicas e tecnológicas". Congresso Federacion Farmaceutica Sudamericana, 2, 1995, Santiago (Chile) Libro Resumen, res. 10
 9. De Paula, I.C.; González Ortega, G.; Bassani, V.L.; Petrovick, P.R. (1998) *Drug Develop. Ind. Pharm.* **24**: 235-41
 10. Lemos Senna, E.; P.R. Petrovick, G.E. González Ortega & V.L. Bassani (1997) *Phytother. Res.* **11**: 123-7
 11. Carvalho, E.L.S.; K.C.B. De Souza, V.L. Bassani; G. González Ortega, & P.R. Petrovick (1996) "Development of Spray-dried Extracts from Medicinal Plants". Conferencia Panamericana De Educación En Farmacia, 3, Buenos Aires, 1996. Ente Coordinador de Unidades Académicas de Farmacia y Bioquímica, *Resúmenes*, p. 141, Nº 128
 12. Martins, A.G. (1998) *Influência de fatores tecnológicos na avaliação analítica e farmacológica de extratos secos nebulizados de Maytenus ilicifolia Martius ex Reiss*. Porto Alegre: Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS. Dissertação de Mestrado
 13. Soares, L.A.L. (1997) *Padronização de extrato aquoso e desenvolvimento de produto seco por aspersão de Phyllanthus niruri L. - Euphorbiaceae (Quebra-Pedra)*. Porto Alegre: Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS, Dissertação de Mestrado
 14. The United States Pharmacopoeia (1999) 24th. Ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention
 15. Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (Hrsg.). Deutscher Arzneimittel - Codex. (1986). Frankfurt: Govi; Stuttgart: Deutscher Apotheker, 1986b. v. 2: Holunderblüten, p. 1-3
 16. Lieberman, H.A.; I.E. Lachman & J.B. Schwartz, eds. (1989) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. 2nd ed., New York: Marcel Dekker, v. 1-3
 17. Wells, J.I. (1988) *Pharmaceutical Preformulation: the Physicochemical Properties of Drug Substances*. London: Ellis Horwood
 18. Europäisches Arzneibuch (1997) 3 Aufl., Stuttgart: Deutscher Apotheker, pp. 149-51
 19. Hausner, H.H. (1967) *Int. J. Powder Metall.* **3**: 7-13
 20. Carr, R.L. (1965) *Chem. Engineer.* **72**: 163-8
 21. Guyot, J.C., P. Arnaud, P. Becourt, J.P. Cassiere, D. Chulia, D. Duchêne, D. Ferrand, J. Gouaihardou, C. Langlois, C. Lequien, F. Malfroid, Y. Pourcelot, R. Renoux, R.; Sergot, S.E Toure, P. (1995) *S.T.P. Pharma Pratiques* **5**: 482-94
 22. Parthirana, W.K. & B.K. Gupta (1976) *Can. J. Pharm. Sci.* **11**: 30-2
 23. Petrovick, P.R., M. Jacob, D. Gaudy, V.L. Bassani & S.S. Guterres (1991) *Int. J. Pharm.* **76**: 49-53
 24. De Souza, T.P., G. González Ortega, V.L. Bassani & P.R. Petrovick (2000) *Acta Farm. Bonaerense* **19**: 91-8
 25. Farmacopéia Brasileira (1988) 4 ed., São Paulo: Andrei
 26. List, P.H. & P.C. Schmidt, P.C. (1989) *Phytopharmaceutical Technology*. CRC Press. Boca Raton, Fda.
 27. Couto, A.G. (2000) Desenvolvimento e avaliação tecnológica de granulado contendo produto seco nebulizado de *Phyllanthus niruri* L. - Euphorbiaceae (quebra-pedra). Porto Alegre: Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS. Dissertação de Mestrado
 28. Lantz, R.J. (1989) Size Reduction In: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (H.A. Lieberman, I. Lachman & J.B. Schwartz, eds.). 2 ed., New York: Marcel Dekker, v. 2, cap. 3, p. 107-99
 29. Wade, A. & P.J. Weller (1994) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 2 ed., London: Pharmaceutical
 30. Masters, K. (1976) *Spray Drying*, 2nd ed., New York: John Wiley
 31. Thomas, C. & Y. Pourcelot (1991) *Drug Develop. Ind. Pharm.* **19**: 1964-74
 32. Herzfeldt, C.D. & D. Scherer (1987) *Acta Pharm. Technol.* **33** (suppl. 4): 1-3