UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Estudo comparativo da produção de extrato seco de *Bauhinia*
forficata Link pelos processos *spray-dryer* e leito de jorro**

Cláudia Regina Fernandes de Souza

Ribeirão Preto

2003

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Estudo comparativo da produção de extrato seco de *Bauhinia*
forficata Link pelos processos *spray-dryer* e leito de jorro**

Cláudia Regina Fernandes de Souza

**Dissertação de Mestrado apresentada a
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de
Ribeirão Preto da Universidade de São
Paulo para a obtenção do título de Mestre,
pelo curso de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas – Área de concentração:
Fármacos e Medicamentos.**

Ribeirão Preto

2003

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Estudo comparativo da produção de extrato seco de *Bauhinia*
forficata Link pelos processos *spray-dryer* e leito de jorro**

Cláudia Regina Fernandes de Souza

**Dissertação de Mestrado apresentada a
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de
Ribeirão Preto da Universidade de São
Paulo para a obtenção do título de Mestre,
pelo curso de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas – Área de concentração:
Fármacos e Medicamentos.**

Orientador: Prof. Dr. Wanderley Pereira de Oliveira

Ribeirão Preto

2003

“AUTORIZO A DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO,
POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS
DE ESTUDO OU PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE”

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca Central do Campus Administrativo
de Ribeirão Preto/USP

Souza, Cláudia Regina Fernandes de

Estudo comparativo da produção de extrato seco de *Bauhinia
forficata* Link pelos processos *spray-dryer* e leito de jorro. Ribeirão
Preto, 2003.

180 p. : il. ; 30cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências
Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração:
Fármacos e Medicamentos.

Orientador: Oliveira, Wanderley Pereira.

1. secagem. 2. extrato seco. 3. leito de jorro. 4. *spray-dryer* . 5.
Bauhinia forficata Link

Data da Defesa: 30/05/2003

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). Renata Foneca Vianna Lopes

Julgamento: APROVADA Assinatura:

Prof(a). Dr(a). Florencia Cecília Menegalli

Julgamento: Aprovada Assinatura:

Prof(a). Dr(a). Demerval Cesar Mazzini Perdomo

Julgamento: Aprovada Assinatura:

**Trabalho realizado no Departamento de
Ciências Farmacêuticas da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
da Universidade de São Paulo, Laboratório
de Processos Farmacêuticos.**

Apoio Financeiro

FAPESP

“O Senhor fez a terra produzir os medicamentos;

O homem sensato não os despreza.”

Eclesiástico 38,4-8

*Ao meu mestre Wanderley Pereira de Oliveira
pelo exemplo profissional, compreensão e
amizade. Seus ensinamentos me guiaram para
além das teorias, das filosofias e das técnicas...
me deram a consciência do valor de minha
profissão.*

Aos meus queridos pais, Pedro e Carmen,

Suas palavras de apoio e estímulo me impulsionaram a lutar pelo meu sonho. Esta vitória também é de vocês... continuaremos até o dia em que possamos, juntos, de mãos dadas, sermos, ao mesmo tempo, pais e filhos dos nossos sonhos.

A vocês, minha gratidão e meu muito obrigada!

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Wanderley Pereira de Oliveira pela valiosa orientação e pelos conhecimentos transmitidos. Sua competência e dedicação servirão sempre de exemplo para mim.

Ao amigo Franklin C. F. Thomazzini (Técnico do Laboratório de Processos Farmacêuticos), por sua inestimável colaboração no desenvolvimento desta pesquisa.

Aos colegas de Laboratório, Gustavo, Gilmárcio, Alysson, Rubiana, Irineu, Rafael e Gláucia, sempre presentes em todos os momentos. Em especial ao grande amigo Daniel.

A todos os professores da FCFRP/USP, sempre dispostos a contribuir com seus valiosos conhecimentos e amizade.

Aos professores Dermeval José Mazzini Sartori (UFSCar), Florência C. Menegalli (UNICAMP) e Renata Fonseca Viana (FCFRP/USP) pelas sugestões e valiosa contribuição na finalização deste trabalho.

Aos queridos funcionários da FCFRP/USP que me acolheram com carinho. Sua presença, muitas vezes silenciosa, me auxiliaram a construir esta realidade.

Aos colegas de turma de mestrado, pela convivência, carinho e companheirismo. Em especial ao amigo Marcos Salvador, pela contribuição com seus conhecimentos.

Aos amigos do Laboratório de Farmacologia, em especial ao Marcos Barbosa, pela amizade e ajuda nos testes farmacológicos.

As minhas queridas irmãs, *Ana Elisa* e *Márcia Helena*, pelo carinho e constante apoio em todos os momentos.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	i
SUMÁRIO	ii
LISTA DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE TABELAS.....	xii
NOTAÇÃO PRINCIPAL.....	xiv
RESUMO.....	xvii
SUMMARY.....	xviii
1 – INTRODUÇÃO	01
2 – REVISÃO DA LITERATURA.....	10
2.1 – Processos de Secagem para a Obtenção de Extratos Secos Vegetais.....	11
2.1.1 – Secagem em <i>Spray-Dryer</i> (ou secagem por nebulização).....	13
2.1.2 – Aspectos do Processo Leito de Jorro.....	18
2.2 – Extração de Princípios Ativos Naturais.....	25
2.3 – Atividade Hipoglicemiante de Plantas Medicinais.....	27
2.3.1 – Aspectos da <i>Bauhinia forficata</i> Link – Pata de Vaca.....	31
2.4 – Relevância do Tema.....	35
3 – OBJETIVO.....	38
4 – MATERIAIS E MÉTODOS.....	40
4.1 – Materiais.....	41
4.1.1 – Matéria-Prima Vegetal.....	41
4.1.2 – Reagentes, Soluções e Substâncias de Referência.....	41
4.1.3 – Outros Materiais Utilizados.....	42
4.1.4 – Aparelhos e Equipamentos.....	43
4.2 – Secadores.....	44

4.2.1 – Leito de Jorro Convencional.....	44
4.2.2 – Leito de Jorro Diluído.....	44
4.2.3 – <i>Spray-Dryer</i>	47
4.3 – Métodos Experimentais.....	48
4.3.1 – Caracterização da Matéria-prima Vegetal.....	48
4.3.1.1 – Perda por Dessecação.....	48
4.3.1.2 – Determinação do Teor de Extrativos.....	48
4.3.1.3 – Determinação do Teor de Flavonóides Totais.....	49
4.3.2 – Avaliação Preliminar de Métodos Extrativos	51
4.3.3 – Desenvolvimento da Metodologia para a Preparação da Solução Extrativa.....	53
4.3.4 – Caracterização da Solução Extrativa.....	55
4.3.4.1 – Determinação da Densidade.....	55
4.3.4.2 – Determinação do Teor de Sólidos.....	56
4.3.4.3 – Determinação do Teor de Flavonóides Totais.....	57
4.3.5 – Preparação dos Extratos Concentrados.....	57
4.3.5.1 – Determinação da Densidade.....	57
4.3.5.2 – Determinação do Teor de Sólidos.....	57
4.3.5.3 – Determinação do Teor de Flavonóides Totais.....	58
4.3.6 – Procedimentos de Secagem.....	58
4.3.6.1 – Caracterização Física do Material Inerte.....	58
4.3.6.2 – Caracterização Fluidodinâmica dos Secadores de Leito de Jorro.....	59
4.3.6.3 – Calibração dos Termopares.....	60

4.3.6.4 – Calibração das Temperaturas de Entrada (T_{ge}) e Saída (T_{gs}) no <i>Spray-dryer</i>	61
4.3.6.5 – Determinação da Capacidade de Evaporação, $W_{máx}$, nos Secadores de Leito de Jorro Convencional e Diluído.....	62
4.3.6.6 – Determinação da Capacidade de Evaporação, $W_{máx}$, no <i>Spray-dryer</i>	64
4.3.7 – Processo de Secagem dos Extratos.....	65
4.3.7.1 – <i>Spray Dryer</i>	65
4.3.7.2 – Secagem em Leito de Jorro.....	67
4.3.8 – Análise Comparativa entre os Diferentes Secadores.....	68
- Recuperação do Produto.....	69
- Acúmulo do Produto no Leito.....	70
- Elutriação do Produto.....	71
4.3.9 – Variáveis e Condições Operacionais Analisadas nos Ensaio de Secagem.....	72
4.3.10 – Seleção dos Adjuvantes de Secagem.....	72
4.3.11 – Caracterização dos Extratos Secos Obtidos.....	73
4.3.11.1 – Determinação da Umidade Residual (base seca).....	73
4.3.11.2 – Determinação do Teor de Flavonóides Totais.....	74
4.3.11.3 – Análise Granulométrica.....	74
4.3.11.4 – Análise das Partículas por Microscopia Eletrônicas de Varredura.....	74
4.3.11.5 – Picnometria de Hélio (Determinação da Densidade Real). ..	75
4.3.11.6 – Determinação da Densidade Bruta e de Compactação.....	75

4.3.11.7 – Determinação do Fator de Hausner.....	75
4.3.11.8 – Determinação do Índice de Compressibilidade.....	76
5 – RESULTADOS e DISCUSSÕES.....	77
5.1 – Caracterização da Matéria-Prima Vegetal.....	78
5.1.1 – Perda por Dessecação.....	78
5.1.2 – Determinação do Teor de Extrativos.....	78
5.1.3 – Determinação do Teor de Flavonóides Totais.....	79
5.2 – Definição da Metodologia Extrativa.....	84
5.3 – Desenvolvimento e Otimização do Processo Extrativo.....	85
– Determinação das Condições Ótimas de Extração (Análise Multi-resposta)...	92
5.3.1 – Caracterização da Solução Extrativa.....	97
5.4 – Preparação do Extrato Concentrado.....	97
5.5 – Processo de Secagem.....	98
5.5.1 – Caracterização Física do Material Inerte.....	98
5.5.2 – Caracterização Fluidodinâmica dos Secadores Leito de Jorro.....	99
5.5.3 – Determinação do Regime Estacionário.....	102
5.5.4 – Ensaios para a Determinação da Capacidade Máxima de Evaporação dos Secadores de Leito de Jorro e <i>Spray-dryer</i>	103
– Comparação entre os Critérios de Saturação e Instabilidade no Leito.....	105
5.6 – Produção de Extrato Seco de <i>Bauhinia forficata</i> Link pelos Processos Leito de Jorro e <i>Spray-dryer</i>	110
5.6.1 – Adjuvante de Secagem.....	111
5.6.2 – Ensaios de Secagem.....	114
5.6.2.1 – Análise do Desempenho dos Secadores.....	122

- Taxa de Recuperação do Produto.....	122
- Taxa de Acúmulo no Secador de Leito de Jorro.....	126
- Taxa de Elutriação do Produto.....	132
- Eficiência Térmica.....	134
- Produtividade do Sistema.....	136
- Taxa de Evaporação Volumétrica, E_v , e Consumo de Ar de Secagem por Quilograma de Água Evaporada....	138
5.7 – Caracterização Físico-química dos Extratos Secos Obtidos.....	140
- Teor de Umidade Residual.....	140
- Taxa de Degradação dos Flavonóides durante o Processo de Secagem.....	143
- Distribuição Granulométrica do Produto.....	146
- Morfologia das Partículas	151
- Avaliação de Características Farmacotécnicas do Extrato Seco...	153
5.8 – Incertezas nas Medidas Realizadas.....	155
5.9 – Considerações Finais.....	156
6 – CONCLUSÕES.....	161
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	165
Apêndice A	181

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 – Curva característica de um leito de jorro (Fonte: Mathur e Epstein, 1974)....	22
Figura 2.2 – Fotografia de um pé de Pata de Vaca (<i>Bauhinia forficata</i> Link).....	32
Figura 4.1 – Diagrama esquemático da Unidade Experimental.....	46
Figura 4.2 – Equipamento <i>Spray-dryer</i> utilizado	47
Figura 4.3 – Fluxograma para a obtenção das soluções extrativas e extratos concentrados..	55
Figura 5.1 – Espectros obtidos a partir de concentrações de 0,0025; 0,005; 0,01; 0,015 e 0,02mg/mL de quercetina respectivamente do inferior para o superior.....	83
Figura 5.2 – Curva padrão de quercetina.....	83
Figura 5.3 – Superfície de resposta para o teor de flavonóides totais (TFcs) em função da razão massa de planta e massa de solvente (m_{pl}/m_{sol}) e da razão entre a massa de água e massa de etanol (m_w/m_{et})	90
Figura 5.4 – Superfície de resposta obtida para a concentração de sólidos (Cs) em função da razão massa de planta e massa de solvente (m_{pl}/m_{sol}) e da razão entre a massa de água e massa de etanol (m_w/m_{et})	91
Figura 5.5 – Superfície de resposta obtida pela multiplicação entre o teor de flavonóides (TFcs) e a concentração de sólidos (Cs) em função da razão massa de planta e massa de solvente (m_{pl}/m_{sol}) e da razão entre a massa de água e massa de etanol (m_w/m_{et})	96
Figura 5.6 – Curvas de queda de pressão em função da vazão de gás alimentada no sistema para os ângulos de base cônica de 40° e 60°, e duas alturas de leito estático, (a) e (b) respectivamente (partículas inertes - teflon).....	99

- Figura 5.7** – Curvas de queda de pressão em função da vazão de gás alimentada no sistema para os ângulos de base cônica de 40° e 60°, e duas alturas de leito estático, (a) e (b) respectivamente (partículas inertes - vidro)..... 100
- Figura 5.8** – Gráficos de queda de pressão (ΔP) em função da vazão de gás (W_g) introduzido no sistema para duas alturas de leito estático (7 e 14cm) para o leito de jorro diluído utilizando teflon como material inerte..... 100
- Figura 5.9** – Gráficos da diferença de temperatura de entrada e temperatura de saída do gás, $T_{ge}-T_{gs}$, em função do tempo de operação tendo a vazão de alimentação de água no leito como parâmetro, para o Leito Convencional - 60° (a) e para o Leito Diluído (b) e $T_{ge}=80\text{ }^{\circ}\text{C}$, $H_0=7,0\text{ cm}$ e $Q/Q_{jm}=1,85$ 103
- Figura 5.10** – Gráfico típico utilizado para a determinação da capacidade de evaporação no leito convencional ($H_0=14\text{cm}$, $Q/Q_{jm}=1,4$)..... 104
- Figura 5.11** – Resultados de ($W_{m\acute{a}x}/W_g$) obtidos pelos critérios de Saturação e de Instabilidade nos Sistemas..... 107
- Figura 5.12** – Resultados experimentais da razão entre a capacidade de evaporação pela vazão de ar de secagem, $W_{m\acute{a}x}/W_g$ e da taxa de evaporação volumétrica, E_v , em função da temperatura do gás de secagem, configuração do sistema e tipo de material inerte, para $H_0=7\text{ cm}$ e $Q/Q_{jm}=1,4$ 108
- Figura 5.13** – Resultados experimentais da razão entre a capacidade de evaporação pela vazão de ar de secagem, $W_{m\acute{a}x}/W_g$, e da taxa de evaporação volumétrica, E_v , em função da temperatura do gás de secagem, configuração do sistema, tipo de material inerte e altura do leito estático, para $Q/Q_{jm}=1,4$ 109

Figura 5.14 – Resultados experimentais da razão entre a capacidade de evaporação pela vazão de ar de secagem, $W_{m\acute{a}x}/W_g$, e da taxa de evaporação volumétrica, E_v , em função da temperatura do gás de secagem e configuração do sistema, para $H_0 = 14$ cm e $Q/Q_{jm} = 1,4$	109
Figura 5.15 – Fotos de Amostras de extrato seco com adição de diversas proporções de adjuvantes de secagem.....	113
Figura 5.16 – Diagrama esquemático do leito de jorro utilizado e as posições de atomização estudadas: (a) <i>top spray</i> 42cm da base; (b) <i>top spray</i> 25cm da base; (c) <i>bottom spray</i>	116
Figura 5.17 – Gráficos da recuperação do produto em função da temperatura do gás de secagem, T_{ge} , da relação percentual $W_s/W_{m\acute{a}x}$ e da posição do atomizador, (a) <i>top spray</i> e (b) <i>bottom spray</i>	123
Figura 5.18 – Gráficos da taxa de recuperação do produto em função da temperatura do gás de entrada, T_{ge} , da razão $W_s/W_{m\acute{a}x}$, e da vazão mássica de gás introduzida no <i>spray-dryer</i> : (a) $W_g = 0,0118$ kg/s e (b) $W_g = 0,0227$ kg/s.....	125
Figura 5.19 – Gráficos da taxa de acúmulo no leito de jorro em função da temperatura do gas de secagem, T_{ge} , da relação percentual $W_s/W_{m\acute{a}x}$ e da posição do atomizador, (a) <i>top spray</i> e (b) <i>bottom spray</i>	127
Figura 5.20 – Fotografias das partículas de teflon após submetidas ao processo de secagem em função da posição do sistema de atomização e da relação percentual $W_s/W_{m\acute{a}x}$, obtidas para a temperatura de alimentação do gás de secagem de 150°C.....	130

- Figura 5.21** – Fotografias das partículas de teflon após submetidas ao processo de secagem em função da posição do sistema de atomização e da relação percentual $W_s/W_{máx}$, obtidas para a temperatura de alimentação do gás de secagem de 80°C..... 131
- Figura 5.22** – Superfície de resposta obtida para a taxa de elutriação do produto seco em leito de jorro em função da T_{ge} , da $W_s/W_{máx}$ e da posição do atomizador, (a) *top spray* e (b) *bottom spray*..... 132
- Figura 5.23** – Superfície de resposta obtida para a taxa de elutriação do produto seco em *spray-dryer* em função da T_{ge} , da $W_s/W_{máx}$ e da vazão do gás de secagem, (a) 0,0118 kg/s e (b) 0,0227 kg/s..... 132
- Figura 5.24** – Superfície de resposta obtida para a produtividade do sistema em função da temperatura de entrada do gás de secagem, T_{ge} , da relação $W_s/W_{máx}$ e da posição do atomizador, (a) *top spray* e (b) *bottom spray*. 137
- Figura 5.25** – Superfície de resposta obtida para a produtividade do sistema em função da temperatura de entrada do gás de secagem, T_{ge} , da relação $W_s/W_{máx}$ e da vazão do gás de secagem, (a) 0,0118 kg/s e (b) 0,0227 kg/s..... 138
- Figura 5.26** – Resultados experimentais da taxa de evaporação volumétrica, Ev , obtidos nos ensaios de secagem para T_{ge} 80 e 150°C, respectivamente, símbolos fechados e abertos. 139
- Figura 5.27** – Resultados experimentais do consumo de ar de secagem por quilograma de água evaporada, W_g/M_v , obtidos nos ensaios de secagem para T_{ge} 80 e 150°C, respectivamente, símbolos fechados e abertos..... 139

- Figura 5.28** – Resultados obtidos para o teor de umidade residual do produto seco nos ensaios de secagem para T_{ge} 80 e 150°C, respectivamente, símbolos fechados e abertos..... 141
- Figura 5.29** – Gráfico representativo da taxa de degradação dos flavonóides em função do razão entre a $W_s/W_{máx}$ para ambos os secadores analisados, sendo T_{ge} = 80 e 150°C símbolos fechados e símbolos abertos, respectivamente..... 143
- Figura 5.30** – Imagens do extrato seco de *Bauhinia forficata* obtidas com o auxílio de um microscópio Olympus em ampliação de 50 vezes, (a) Leito de Jorro e (b) *Spray-dryer*..... 146
- Figura 5.31** – Resultados obtidos da distribuição granulométrica acumulativa para o leito de jorro em função da T_{ge} , da razão $W_s/W_{máx}$ e da posição do sistema de atomização, (a) e (c) *top spray* e (b) e (d) *bottom spray*..... 147
- Figura 5.32** – Resultados obtidos da distribuição granulométrica acumulativa para o *spray dryer* em função da T_{ge} , da razão $W_s/W_{máx}$ e da W_g de 0,0118 kg/s e 0,0227 kg/s..... 148
- Figura 5.33** – Resultados obtidos da distribuição granulométrica acumulativa para o leito de jorro em função da T_{ge} , da razão $W_s/W_{máx}$ e da posição do sistema de atomização, (a) *top spray* e (b) *bottom spray*..... 149
- Figura 5.34** – Resultados obtidos da distribuição granulométrica acumulativa para o *spray-dryer* em função da T_{ge} , da razão $W_s/W_{máx}$ e da W_g , (a) 0,0118 kg/s e (b) 0,0227 kg/s..... 149
- Figura 5.35** – Fotomicrografias dos extratos secos obtidos em Leito de Jorro (*top e bottom spray*), W_g igual a 0,0340 kg/s e no *Spray-Dryer*, W_g igual a 0,0227 kg/s em aumento de 3000 vezes (* aumento de 1000 vezes)..... 152

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 – Características dos Leitos de Jorro utilizados.....	46
Tabela 4.2 – Condições experimentais e métodos de extração estudados.....	52
Tabela 4.3 – Fatores e seus níveis para o desenvolvimento de Box-Behnken.....	54
Tabela 4.4 – Planejamento experimental tipo Box-Behnken.....	54
Tabela 4.5 – Variáveis e intervalos de valores.....	64
Tabela 4.6 – Variáveis estudadas nos ensaios de secagem em <i>spray-dryer</i>	66
Tabela 4.7 – Variáveis investigadas nas secagens em leito de jorro.....	68
Tabela 5.1 – Resultados experimentais do teor de extrativos da <i>Bauhinia forficata</i> ..	79
Tabela 5.2 – Valores experimentais e teórico encontrados para o teste comparativo entre a separação realizada em centrífuga e em funil de separação.....	82
Tabela 5.3 – Teor de flavonóides totais das folhas de <i>Bauhinia forficata</i> Link.....	84
Tabela 5.4 – Resultados teóricos e experimentais encontrados nos diferentes métodos de extração analisados.....	86
Tabela 5.5 – Planejamento experimental e resultados obtidos para a determinação da melhor condição de extração.....	87
Tabela 5.6 – Análise de variância realizada para os resultados do planejamento experimental referentes o teor de flavonóides totais.....	88
Tabela 5.7 – Resultados da análise de variância realizada para o teor de sólidos.....	89
Tabela 5.8 – Resultado da caracterização da solução extrativa de <i>Bauhinia forficata</i>	97
Tabela 5.9 – Caracterização do extrato concentrado de <i>Bauhinia forficata</i>	98
Tabela 5.10 – Propriedades físicas do material inerte.....	99

Tabela 5.11 – Resultados experimentais da vazão de jorro mínimo (Q_{jm}), velocidade de jorro mínimo (U_{jm}), queda de pressão máxima (ΔP_m) e queda de pressão de jorro estável (ΔP_j).....	100
Tabela 5.12 – Condições operacionais usadas e valores de $W_{m\acute{a}x.}$ de alimentação de água obtidas para os secadores apresentados.....	106
Tabela 5.13 – Influência das variáveis investigadas sobre os parâmetros de comparação dos secadores de leito de jorro.....	110
Tabela 5.14 – Avaliação da porcentagem de adjuvantes de secagem.....	113
Tabela 5.15 – Principais resultados obtidos nos ensaios de secagem em Leito de Jorro com atomização pelo topo do leito.....	118
Tabela 5.16 – Principais resultados obtidos nos ensaios de secagem em Leito de Jorro com atomização pela base do leito.....	119
Tabela 5.17 – Principais resultados obtidos nos ensaios de secagem em <i>Spray-dryer</i>	120
Tabela 5.18 – Condições operacionais e resultados da avaliação de características farmacotécnicas dos extratos.....	153
Tabela 5.19 – Incertezas presentes nas medidas realizadas.....	156
Tabela 5.20 – Parâmetros ótimos de secagem obtidos para ambas as configurações de leito de jorro e para o processo <i>spray-dryer</i>	160

NOTAÇÃO PRINCIPAL

A	= absorbância medida,	[UA]
Ac	= taxa de acúmulo no leito,	[%]
A _{is}	= área externa do isolamento térmico,	[m ²]
A _p	= área total ocupada pelas partículas no leito,	[m ²]
C	= concentração,	[mg/mL]
C _{pg}	= calor específico do gás de secagem,	[J/Kg.°C]
C _s	= concentração de sólidos,	[-]
D	= degradação térmica,	[%]
d _c	= diâmetro da coluna cilíndrica,	[mm]
d _i	= diâmetro orifício de entrada,	[mm]
d _p	= diâmetro médio das partículas,	[mm]
exp	= experimental,	[-]
E	= taxa de elutriação do produto,	[%]
Ev	= evaporação volumétrica,	[kg/m ³ .s]
F	= raio de variância,	[-]
F.B.	= Farmacopéia Brasileira,	[-]
FH	= fator de Hausner,	[-]
G	= função “desejabilidade”,	[-]
h	= coeficiente de transferência de calor,	[W/m ² .°C]
H _t	= altura da coluna,	[mm]
H ₀	= altura do leito estático,	[cm]
IC	= índice de compressibilidade,	[%]
m	= massa,	[g]

M_c	= massa coletada,	[g]
M_g/M_v	= consumo de gás de secagem /quilograma água evaporada,	[kg.ar/kg.H ₂ O]
m_p	= massa média das partículas,	[g]
M_{pf}	= massa final das partículas inertes,	[g]
M_{pi}	= massa inicial das partículas inertes,	[g]
m_{pl}/m_s	= razão entre massa de planta pela massa de solvente,	[g/g]
m_w/m_{et}	= razão entre a massa de água pela massa de etanol,	[g/g]
P	= produtividade do processo,	[KJ/g.H ₂ O]
Q	= vazão volumétrica de gás de jorro,	[m ³ /min]
Q_{jm}	= vazão de jorro mínimo,	[m ³ /min]
R	= taxa de recuperação do produto,	[%]
S	= área superficial específica,	[cm ² /g]
SR	= solução reagente,	[-]
$\bar{T}$	= temperatura média no leito,	[°C]
T_{amb}	= temperatura ambiente,	[°C]
T_{bs}	= temperatura de bulbo seco,	[°C]
T_{bu}	= temperatura de bulbo úmido,	[°C]
TE	= teor de extrativos,	[%]
TF	= teor de flavonóides totais expressos como quercetina,	[%]
TFc_s	= teor de flavonóides por grama de sólidos,	[%]
TF_{sol}	= teor de flavonóides na solução extrativa,	[%/g.sol]
$TF_{pó}$	= teor de flavonóides no extrato seco,	[%/g.sol]
T_{ge}	= temperatura de entrada do gás,	[°C]
T_{gs}	= temperatura de saída do gás,	[°C]
T_p	= temperatura de parede,	[°C]

U_j	= velocidade do gás,	[m/s]
U_{jm}	= velocidade de jorro mínimo,	[m/s]
UR	= umidade relativa,	[%]
X_p	= umidade do produto,	[g/g]
W_{at}	= vazão de ar de atomização,	[l/min]
W_g	= vazão mássica de gás de jorro,	[kg/min]
$W_{máx}$	= capacidade de evaporação,	[g/min]
W_s	= vazão mássica de extrato alimentada ao sistema,	[g/min]
$W_s/W_{máx}$	= relação percentual entre a vazão de suspensão/vazão máxima evaporada,	[%]
Y_{ge}	= umidade do ar de entrada,	[-]
Y_{gs}	= umidade do gás de saída,	[-]
Y_{sat}	= umidade de saturação do ar,	[-]
ΔP_j	= queda de pressão de jorro estável	[N/m ²]
ΔP_m	= queda de pressão máxima,	[N/m ²]
ϕ	= fator de forma,	[-]
γ	= ângulo incluído na base cônica,	[graus]
θ	= tempo de operação,	[s]
ρ	= densidade,	[g/cm ³]
ρ_p	= densidade das partículas,	[g/cm ³]
ρ_b	= densidade bruta,	[g/ml]
ρ_c	= densidade de compactação,	[g/ml]
ρ_r	= densidade real,	[g/cm ³]
η	= eficiência térmica,	[-]

RESUMO

SOUZA, C.R.F. **Estudo comparativo da produção de extrato seco de *Bauhinia forficata* Link pelos processos *spray-dryer* e leito de jorro**. 2003. 182p. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto.

Este trabalho apresenta o desenvolvimento de uma metodologia experimental visando à produção de extrato seco padronizado de *Bauhinia forficata* Link.

Um planejamento experimental de três fatores e três níveis tipo Box-Behnken e análise multi-resposta foram empregados na otimização do processo de extração.

Dois processos distintos de secagem foram investigados: o processo leito de jorro e a secagem por nebulização (ou *spray-drying*). O objetivo foi avaliar a viabilidade e desempenho de ambos secadores para a produção de extrato seco. As variáveis estudadas foram a razão percentual entre a vazão mássica da solução extrativa alimentada ao sistema pela capacidade de evaporação, ($W_s/W_{máx}$), a temperatura de entrada do gás de secagem, (T_{ge}), a posição do sistema de atomização no leito de jorro (*top spray* e *bottom spray*) e a vazão do gás de secagem utilizada no *spray-dryer*, (W_g).

O desempenho operacional dos secadores foi avaliado principalmente através da produtividade, da eficiência térmica do processo, da taxa de evaporação volumétrica, da razão entre a massa de ar usada/massa de água evaporada e da taxa de recuperação do produto. O produto seco foi caracterizado quanto a distribuição granulométrica, morfologia das partículas, teor de umidade residual, taxa de degradação dos flavonóides (marcadores químicos) e características farmacotécnicas.

Os resultados reportados mostram que o leito de jorro apresentou significativa superioridade em todos os parâmetros estudados em relação ao processo *spray-dryer*, para as configurações e condições operacionais investigadas. Isso permite concluir que o secador de leito de jorro é uma alternativa tecnologicamente viável para a produção de extratos secos de plantas medicinais brasileiras apresentando maior eficiência e produtividade, fornecendo um produto de alta qualidade e valor comercial.

Palavras-chave: extrato seco, secagem, leito de jorro, *spray-dryer*, *Bauhinia forficata* Link.

SUMMARY

SOUZA, C.R.F. **A comparative study of the production of dried extract of *Bauhinia forficata* Link by the spray-dryer and the spouted bed processes.** 2003. 182p. M.Sc. Dissertation. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto.

This work presents the development of an experimental methodology aiming to the production of standardized dried extracts of *Bauhinia forficata* Link.

An experimental planning of three factors and three levels type Box-Behnken and multi-response analysis were used in the optimization of the extraction process.

Two different drying processes were studied: the spouted bed and the spray-drying processes. The objective was the evaluation of the viability and of the performance of both dryers for the production of dry extract. The investigated parameters were the percentile ratio between the mass feed flow rate of extractive solution to the system by the evaporation capacity of the dryer, ($W_s/W_{máx}$), the inlet temperature of the drying gas, (T_{ge}), the position of the atomization system in the spouted bed (top spray and bottom spray) and the mass flow rate of the drying gas used in the *spray-dryer*, (W_g).

The operational performance of the dryers was evaluated mainly by the productivity, thermal efficiency of the process, rate of volumetric evaporation, ratio between the mass of air used by the mass of evaporated water and by the product recovery rate. The dried product was characterized by the particle size distribution, particles morphology, moisture content, flavonoid degradation rate (chemical marker), and by evaluation of pharmacotechnical properties.

The results reported show that the spouted bed process presented a significant superiority in all parameters evaluated relative to the spray-drying process, for the configurations and operational conditions investigated. These results lead to the conclusion that the spouted bed process is an alternative technologically viable for the production of dry extracts of medicinal Brazilian plants, presenting high thermal efficiency and productivity, yielding a product of high quality and commercial value.

Key words: dried extract, drying, spouted bed, spray-dryer, *Bauhinia forficata* Link.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais pela humanidade é tão antigo quanto a origem das civilizações, sendo descrito em todas as populações e grupos étnicos. No início dos tempos, a fitoterapia representava a principal forma terapêutica conhecida. Os primeiros relatos escritos dos quais se tem conhecimento sobre a ação medicinal de plantas são datados de antes de Cristo. Existem registros de uso de plantas medicinais na antiga China nos anos 3000 A.C., onde várias plantas são mencionadas, entre elas, o ópio, extraído da papoula e empregado como narcótico e o ginseng, que apresenta propriedades contra reumatismo, problemas respiratórios, digestivos, entre outras (MARTINS, 2000).

O emprego terapêutico de produtos vegetais ficou restrito à abordagem leiga desde o salto tecnológico da indústria farmacêutica ocorrido nas décadas de 50 e 60. Recentemente, as plantas medicinais, consideradas medicamentos de segunda categoria, ressurgem devido a comprovação de ações farmacológicas relevantes e de uma excelente relação custo-benefício. Com base na evolução histórica do uso de plantas medicinais e aromáticas, a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1978, passou a reconhecer a fitoterapia como terapia alternativa de eficácia comprovada, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.

A busca, nas últimas décadas, pelo emprego de plantas medicinais e medicamentos delas derivados, deve-se, entre outras razões, à frustrações advindas à exagerada expectativa em torno de fármacos de origem sintética, aos efeitos

indesejáveis e prejuízos causados tanto pelo uso incorreto quanto pelo uso abusivo destes, como também ao reconhecimento de que vários vegetais exercem papel importante no desenvolvimento de novas substâncias terapeuticamente ativas e a crescente atenção que vem sendo dada pela comunidade científica para produtos fitoterápicos (De PAULA, 1996; VINATORU, 2001).

O reino vegetal, além de ser o maior reservatório de moléculas orgânicas conhecido, é um poderoso laboratório de síntese. Até hoje diversas moléculas com estrutura complexa dependem de síntese biológica (MONTANARI e BOLZANI, 2001).

Geralmente, estas substâncias não se encontram em estado puro no vegetal, mas sob a forma de complexos, cujos diferentes componentes se completam e reforçam sua ação sobre o organismo.

A natureza química da substância ativa é determinada pelo seu teor em substâncias pertencentes aos principais grupos: alcalóides, glucosídeos, saponinas, taninos, flavonóides, substâncias aromáticas, óleos essenciais, terpenos, óleos graxos, glucoquininas, mucilagens vegetais, hormonas e anti-sépticos vegetais (ROCHA, 1998).

Em síntese, segundo FURLAM (1998), uma planta é classificada como medicinal por possuir substâncias que têm ação farmacológica e estas substâncias são denominadas de princípios ativos e, na maioria das vezes, não se sabe quais destes realmente estão atuando.

Os fitoterápicos possuem algumas vantagens que atualmente justificam seu uso, podendo-se citar por exemplo: efeitos sinérgicos; associação de mecanismos por compostos agindo em alvos moleculares diferentes; menores riscos de efeitos colaterais e menores custos de pesquisa (MONTANARI e BOLZANI, 2001).

A fitoterapia constitui uma forma de terapia medicinal que vem crescendo notadamente nestes últimos anos. Atualmente o mercado mundial de fitoterápicos gira em torno de aproximadamente 22 bilhões de dólares. Dentro desta perspectiva, esperar-se-ia que o Brasil fosse um país privilegiado, considerando sua extensa e diversificada flora. Além disso, existe no país um grande número de grupos de pesquisas que tem contribuído significativamente para o desenvolvimento da química de produtos naturais, da quimiotaxonomia, da farmacologia de produtos naturais e de áreas correlatas. No entanto, nosso país não tem uma atuação destacada no mercado mundial de fitoterápicos, ficando inclusive atrás de países menos desenvolvidos tecnologicamente (YUNES *et al*, 2001).

No Brasil existem cerca de 250.000 espécies vegetais e, segundo alguns autores, pelo menos a metade pode ter alguma propriedade terapêutica útil à população. Porém, menos de 1% dessas espécies com potencial já foram objeto de estudos. Muitas substâncias exclusivas de plantas brasileiras encontram-se patenteadas por empresas ou órgãos governamentais estrangeiros, porque a pesquisa nacional não recebe o devido incentivo. Como por exemplo, podemos citar a Merck, que possui plantações próprias no Brasil de jaborandi e fava-d'anta, para a extração de pilocarpina e rutina, respectivamente, que são comercializadas no mercado externo (ACADEMIA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS, 1998).

Existem estatísticas no Brasil, indicando que laboratórios privados estão investindo na produção de fitoterápicos, apresentando um crescimento estimado de 20% ao ano. Com o aumento da capacitação nas instituições universitárias, crescem as perspectivas de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos nacionais para o emprego nos programas de saúde pública. Neste sentido, a Política Nacional de Medicamentos, como parte essencial da Política Nacional de Saúde, constitui um dos elementos fundamentais para a efetiva implementação de ações capazes de promover a melhoria das condições de assistência à saúde da população (BRASIL, 2001).

Atualmente, o custo para o desenvolvimento de medicamentos sintéticos ou semi-sintéticos é muito elevado e tem mostrado pouca evolução. Os trabalhos de pesquisa com plantas medicinais, via de regra, originam medicamentos com custos muitas vezes inferiores aos tradicionais e, conseqüentemente, mais acessíveis à população que, em geral, encontra-se sem quaisquer condições financeiras de arcar com os custos elevados da aquisição de medicamentos que possam ser utilizados como parte do atendimento das necessidades primárias de saúde. Isto ocorre devido ao fato das matérias-primas utilizadas na fabricação desses medicamentos serem na maioria das vezes importadas. Por esses motivos ou pela deficiência da rede pública de assistência primária de saúde, cerca de 80% da população brasileira não tem acesso aos medicamentos ditos essenciais (YUNES *et al*, 2001).

Os produtos de origem vegetal utilizados como medicamentos (na maioria das vezes empírica e popularmente) necessitam do controle de qualidade tanto de suas matérias-primas, quanto do produto tecnologicamente acabado (fármaco). Este

controle contribui, sem dúvida, para a eficácia, segurança e qualidade, refletindo por consequência no custo-benefício. Estes princípios são necessários aos desenvolvimentos científico e tecnológico dos fitoterápicos e asseguram a melhor aceitação pela classe médica que os prescreve e propiciam confiabilidade aqueles que os venham a consumir.

Atualmente, as substâncias vegetais, na indústria farmacêutica, são empregadas como matéria-prima para a extração de princípios ativos ou precursores e, principalmente, para a produção de tinturas, xaropes, chás, extratos fluidos e secos. Elas são muito cogitadas por profissionais da saúde e por órgãos governamentais como um recurso terapêutico nos serviços de saúde. Porém, para que isto ocorra, os compostos vegetais devem estar em formas padronizadas, com a caracterização qualitativa e quantitativa dos seus princípios ativos, fornecendo os requisitos de qualidade, efetividade e segurança exigidos em uma preparação farmacêutica moderna, o que, de modo geral, não acontece nas indústrias fitoterápicas.

Um extrato vegetal pode ser definido como composto ou mistura de compostos obtidos de plantas frescas ou secas, ou partes de plantas: folhas, flores, sementes, raízes ou cascas, por diferentes processos de extração. Caracteristicamente, os constituintes ativos são obtidos em conjunto com outros materiais presentes na massa vegetal (VINATORU, 2001).

A matéria-prima vegetal é o fator de maior importância no processamento de produtos a base de plantas medicinais. As plantas, no que diz respeito a sua composição química, apresentam-se irregulares devido à influência de múltiplos

fatores (origem, secagem e condições de estocagem). A adulteração é um ponto crítico quando se trabalha com substâncias vegetais necessitando-se de validação das fontes comerciais. Casos de intoxicação devido à confusão por troca de materiais vegetais são rotineiros. Geralmente, o material vegetal bruto é processado a fim de se obter um extrato. Devido à complexa composição das substâncias vegetais, o processamento é um passo crucial na manutenção da constância da qualidade. Alguns parâmetros-chaves são de grande importância durante o processamento de extratos: coleta do material vegetal; parte a ser usada: folhas, raízes, flores; razão entre o material vegetal bruto e o solvente; o tipo e a concentração do solvente; o método de extração e passos adicionais de purificação (BUSSE, 2000).

Em todo o Brasil se multiplicam os programas de fitoterapia, apoiados pelo serviço público de saúde. Têm-se formado equipes multidisciplinares responsáveis pelo atendimento fitoterápico, com profissionais encarregados do cultivo de plantas medicinais, da produção de fitoterápicos, do diagnóstico médico e da recomendação destes produtos. Além do mais, durante as últimas décadas, o interesse do público nas terapias naturais tem aumentado enormemente nos países industrializados, e acha-se em expansão o uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos (BRASIL, 2001).

Por outro lado, para que estes medicamentos possam fazer parte do arsenal terapêutico é necessário que se mantenha a constância de seus princípios ativos. Desta forma, o médico prescritor tem como adequar a dose ideal ao paciente e mensurar a efetividade terapêutica do produto, visto que a planta medicinal sem a devida padronização não permite o controle destes parâmetros (Portaria 6 SVS de

31/01/1995 e RDC nº 17 de 24/02/2000). Variações que possam ocorrer nas concentrações dos constituintes ativos dos vegetais, são minimizadas por processos tecnológicos de padronização do extrato bruto por metodologias de secagem.

O extrato na forma de pó, desde que preparado adequadamente, apresenta inúmeras vantagens frente à forma fluida convencional tais como, menor espaço necessário para o armazenamento do produto, maior concentração, estabilidade e facilidade de padronização dos princípios ativos presentes nas plantas, o que aumenta o valor agregado do produto.

Existem na literatura vários estudos sobre a produção de extratos secos (TEIXEIRA, 1996; De PAULA, 1996; SENNA *et al*, 1993, 1997; MARTINS, 1998; CORDEIRO, 2000; RUNHA *et al*, 2001). Na grande maioria desses trabalhos os autores utilizaram, na etapa de desidratação, o processo *Spray-dryer*. Entretanto, em geral, é atribuído a esse processo um alto custo, tanto de implantação quanto operacional. Isso vem em desconformidade com o estágio atual de desenvolvimento nacional, que requer tecnologias econômicas, eficientes e relativamente simples.

Em contraste, o Leito de Jorro com partículas inertes tem sido amplamente utilizado para a secagem de produtos presentes na forma líquida, tais como pastas, suspensões ou soluções (OLIVEIRA, 1996), sendo indicado para a secagem de materiais termo-sensíveis, como produtos biológicos (PHAM, 1983; RÉ e FREIRE, 1988; BARRET e FANE, 1990), químicos (REGER *et al*, 1967; ORMOS e BRICKLE, 1980) e farmacêuticos (RÉ e FREIRE, 1987; CORDEIRO, 2000; RUNHA *et al*, 2001). Sua indicação para a secagem desses materiais, é consequência

do curto tempo de permanência do material no interior do equipamento e, também, às menores temperaturas na região anular quando comparadas com a temperatura de entrada do gás. A esse equipamento é atribuído um baixo custo de instalação e de operação e, maior taxa de secagem por unidade de volume do equipamento, o que reduz os custos de produção. Recentemente, o Grupo de Pesquisas em Secagem e Aglomeração de Produtos Farmacêuticos da FCFRP/USP, tem desenvolvido estudos com o objetivo de aplicar esse processo para a produção de extratos secos de plantas medicinais brasileiras, obtendo resultados promissores (CORDEIRO, 2000; RUNHA *et al*, 2001; BOTT, 2001).

Face ao exposto, foi desenvolvida essa dissertação que tem por objetivo a comparação entre dois processos distintos de secagem para a produção de extrato seco de plantas medicinais brasileiras: o processo em Leito de Jorro e o processo *Spray-dryer* (secagem por nebulização), visando a identificação da tecnologia mais eficiente. Como planta modelo para a realização desse estudo será utilizada a *Bauhinia forficata* Link, popularmente conhecida como Pata de Vaca. A seleção dessa espécie para a realização desse estudo deve-se à sua importância na medicina fitoterápica, sendo amplamente utilizada no Brasil para a regularização da glicemia sangüínea, sobretudo do *diabetes melittus* (SHIMA e FRAGATA, 1996; PEPATO *et al*, 2002; SILVA *et al*, 2002).

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

Apresenta-se a seguir uma revisão sobre os processos de secagem empregados na obtenção de extratos secos de plantas medicinais; informações pertinentes à planta medicinal estudada; métodos de extração de princípios ativos e uma breve descrição sobre metodologias para quantificação de flavonóides, utilizados no presente estudo como substâncias de referência para o monitoramento do processo de secagem.

2.1. PROCESSOS DE SECAGEM PARA A OBTENÇÃO DE EXTRATOS SECOS VEGETAIS

Nas últimas décadas, a produção de fitoterápicos tem explorado novas possibilidades tecnológicas para a obtenção de extratos secos. Isso decorre das vantagens apresentadas pelos extratos secos, quando comparados aos extratos fluidos. Os extratos secos vegetais são muito mais adaptados às necessidades da terapêutica moderna, dada a facilidade de padronização e de manuseio, o que contribui para a garantia da homogeneidade de preparações farmacêuticas. Estes extratos podem ser preparados a partir de uma solução extrativa vegetal, submetida a técnicas de secagem como a liofilização, a secagem por *spray-dryer* ou secagem por nebulização e a secagem em leito de jorro (De PAULA, 1996; TEIXEIRA, 1996; CORDEIRO, 2000; RUNHA *et al*, 2001).

Por definição, extratos secos são preparações sólidas, pulverulentas ou granuladas obtidas por evaporação de extratos de plantas medicinais adicionadas ou não de adjuvantes, apresentando o teor de substâncias ativas indicado na respectiva monografia (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

O extrato seco é considerado tecnologicamente viável para fins de produção em larga escala, devido à sua estabilidade física, química e microbiológica, além da facilidade de padronização dos princípios ativos. Na indústria farmacêutica de fitoterápicos, o extrato seco é aplicado na preparação de comprimidos, cápsulas, granulados, pomadas e outras formas farmacêuticas, como produto intermediário. Entre outras vantagens, apresentam maior estabilidade e distribuição granulométrica homogênea dos constituintes da preparação (CORDEIRO, 2000).

Na preparação de extratos secos, a adição de adjuvantes à solução extrativa melhora o rendimento e as características farmacotécnicas do pó obtido durante a secagem, sendo sua adição indispensável para a maioria dos produtos desenvolvidos. Os adjuvantes devem caracterizar-se por sua inércia química, inocuidade e termo-estabilidade (TEIXEIRA, 1996).

Entre as técnicas de secagem empregadas com sucesso na preparação de extratos secos encontra-se a nebulização ou *spray-dryer* (MASTER, 1976; BASSANI, 1990; BROADHED *et al*, 1992; TEIXEIRA, 1996) e a secagem por leito de jorro (PAGLIARUSSI, 1999; CORDEIRO, 2000; RUNHA *et al*, 2001), técnicas estas, que serão descritas mais detalhadamente nos parágrafos seguintes.

2.1.1. Secagem em *Spray-dryer* (ou secagem por nebulização)

O *spray-dryer* é freqüentemente usado em processos industriais que envolvem a geração e secagem de gotículas líquidas. Pós finos secos, granulados ou aglomerados podem ser produzidos continuamente pela secagem de soluções, emulsões ou suspensões. Os pós produzidos por *spray-dryer* reúnem padrões elevados de qualidade com respeito à granulometria do produto, umidade final, homogeneidade, densidade e forma, sendo que estas características podem ser alteradas por modificações nos parâmetros do processo. O pó obtido por esta tecnologia é particularmente apreciado devido à sua alta fluidez, sendo que esta propriedade pode ser atribuída à forma esférica das partículas obtidas (REMILI *et al*, 1994).

O processo *spray-dryer*, consiste basicamente na atomização de uma mistura diluída sólido-fluido em uma corrente gasosa aquecida que promove a evaporação do solvente, levando à um produto seco. Esses tipos de secadores são amplamente usados na secagem de produtos presentes na forma líquida tais como soluções, suspensões, polpas e pastas líquidas em diversos setores industriais, incluindo o farmacêutico. Embora seja uma tecnologia cara que necessita de altos investimentos em instalações e operações, muitas são as razões pelas quais a mesma é amplamente utilizada (WENDEL e ÇELIC, 1998). Essas razões incluem a produção de materiais com propriedades físicas desejadas, a capacidade de processar diferentes tipos de matérias-primas e a flexibilidade da operação. Opera em temperaturas de gás de entrada relativamente baixas com eficiência similar a outros tipos de secagem direta, sendo que o produto seco obtido, apresenta características homogêneas (ISONO *et*

al, 1995). O tempo de residência do material no interior da câmara de secagem é relativamente pequeno, o que torna esse equipamento adequado para a secagem de produtos termo-sensíveis, como os extratos vegetais. Esse processo é muito empregado na secagem de inúmeros produtos farmacêuticos, químicos, alimentícios, lácteos, plasma sanguíneo, detergentes e outros materiais. Sua aplicação mais freqüente é na transformação de líquidos em pós por apenas uma etapa de processamento. Uma relação de aproximadamente 200 materiais que atualmente são secos em *spray-dryer* é apresentada em MASTERS (1979).

A qualidade do pó obtido é baseada em uma série de propriedades dependentes das variáveis de processo utilizadas. Em geral o conteúdo de umidade final, o índice de solubilidade e a densidade aparente são de fundamental importância.

Algumas vantagens atribuídas aos extratos vegetais produzidos por *spray-dryer* podem interessar à fitoterapia. Os produtos obtidos são em geral, mais solúveis e concentrados. O processo envolve extração primária da planta com solventes apropriados como soluções de etanol-água em diferentes proporções. O extrato bruto então é concentrado e seco em *spray-dryer* à temperaturas variando entre 100° e 200°C.

Uma grande vantagem do processo *spray-dryer* é que a secagem ocorre em condições assépticas evitando possíveis contaminações durante o processamento, podendo-se assumir que uma contaminação bacteriana final procede essencialmente da planta original ou após o processamento, pela manipulação humana.

REMILI *et al* (1994) estudaram as contaminações microbianas em extratos secos de plantas medicinais obtidas por *spray-dryer* e a influência do processo na qualidade do produto. Como este material é essencialmente destinado ao uso oral, existem limites aceitáveis de contaminação bacteriana. Esses autores constataram que, qualitativamente, os extratos produzidos por *spray-dryer* apresentam baixa contaminação, mas o conteúdo total de bactérias viáveis permaneceu relativamente alto, excedendo 10^3 UFC/g (unidade formadora de colônia/grama) em 35 das 82 amostras analisadas.

Atualmente, um dos maiores desafios na produção de pós é a redução dos custos do processo (STRAATSMA *et al*, 1999). Um parâmetro usualmente empregado para a otimização do *spray-dryer* é sua eficiência térmica (BEVERIDGE e LYNE, 1976). Maiores valores de eficiência térmica são obtidos quando mais próximo da temperatura de saturação for o valor da temperatura de saída do agente de secagem. Porém, na maioria das vezes o processo é limitado não pela eficiência térmica, mas na habilidade de secar adequadamente o produto.

A umidade é uma variável interessante no processo de desidratação e é um ótimo parâmetro a ser medido durante a operação. A temperatura é uma medida secundária que pode não ser a causa de diferenças higroscópicas em produtos, seguida da mudança da composição e mudanças na umidade do ar de entrada. Medidas da umidade do produto após o processo são um indicador da eficiência do processo de desidratação.

Existem diferentes tipos de configurações de secadores que podem causar influências no processo. Porém, na maioria das vezes esses equipamentos podem ser representados por poucos parâmetros críticos.

A maioria dos equipamentos de secagem fazem medidas da temperatura, da vazão de alimentação, da vazão e da umidade do gás de entrada. Medidas da umidade do ar de exaustão podem ser usadas em vários tipos de análises para prever e melhorar a eficiência do processo de secagem incluindo balanços de massa, balanço de energia, análise higroscópica, análise estatística e/ou simulação do processo.

Segundo TIMBERS *et al* (1997) medidas de umidade relativa do ar do processo são uma variável significativa no controle do secador. Medidas de umidade absoluta são um indicador independente do processo de secagem por que não estão diretamente correlacionadas à temperatura, uma variável de controle comum. Análises do processo ou produto, combinado com testes paramétricos preliminares podem fazer com que a medida da umidade do ar seja um efetivo instrumento no controle dessa operação.

Alguns produtos termo-sensíveis, requerem atenção especial no projeto e operação do equipamento. Estudos realizados por ETZEL *et al* (1996) mostram que enzimas sofrem inativação térmica durante o processo de secagem, problema que pode ser minimizado pela redução na granulometria das gotas atomizadas e pela utilização de baixos teores de sólidos na solução e baixas temperaturas do ar de saída. Esses autores investigaram a influência da temperatura do ar de saída nas

propriedades do pó e o efeito da atomização na atividade da enzima fosfatase alcalina do leite. O pó seco foi analisado por microscopia eletrônica de varredura. Medidas da distribuição granulométrica das partículas, do volume das bolhas, da umidade e da atividade da fosfatase alcalina foram realizadas. Os resultados obtidos mostraram que a atividade da fosfatase alcalina e a umidade diminuíram linearmente com o aumento da temperatura do ar de saída.

Extratos de *Amaranthus betacyanin* foram secos em *spray-dryer* por CAI *et al* (2000) usando uma série de maltodextrinas e amido como adjuvantes. Analisaram a influência das temperaturas de ar de entrada/saída e a concentração de sólidos da solução de alimentação nas características finais do produto. Constataram que elevadas temperaturas do ar de entrada/saída causaram grande perda de betacianina (pigmento) durante a secagem, afetando levemente a estabilidade durante a armazenagem do produto.

Três combinações de adjuvantes de secagem, dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina + dióxido de silício coloidal (1:1) e β -ciclodextrina + dióxido de silício coloidal (1:1) foram analisados por De PAULA (1998) na obtenção de extratos nebulizados de marcela (*Achyrocline satureioides*). Os extratos secos obtidos foram incorporados em base para pomada. Foram avaliadas a influência dos adjuvantes de secagem nas características das formulações, como espalhabilidade, índice de oleosidade, viscosidade e pH. Os resultados indicaram a influência dos adjuvantes de secagem nos parâmetros físicos das formulações em diferentes níveis, apesar de todas terem mantido seu comportamento plástico. A presença apenas de dióxido de silício coloidal no extrato seco, concedeu à pomada um baixo valor no

índice de oleosidade e uma área de espalhabilidade intermediária. Uma redução no conteúdo de dióxido de silício coloidal e substituição desta parte por β -ciclodextrina ou celulose microcristalina, aumentou o índice de oleosidade e levou a uma melhora na espalhabilidade da pomada.

CASADEBAIG *et al* (1986) avaliaram dois adjuvantes tecnológicos, a goma arábica e o aerosil[®] 200 na preparação de extratos secos de *Fraxinus excelsior*. Extratos aquosos e alcoólicos foram preparados e submetidos ao processo de secagem. Foram realizadas análises da distribuição granulométrica, testes de estabilidade do pó seco em atmosfera de umidade relativa controlada e cromatografia em camada delgada do produto final. Os resultados indicaram que o pó produzido pelo extrato alcoólico foi de qualidade superior ao pó obtido pelo extrato aquoso. Os cromatogramas obtidos, indicam que o processo de secagem por nebulização não modifica as substâncias ativas presentes nos extratos. A presença de adjuvantes tecnológicos no produto seco, faz com que seu tempo de validade seja aumentado. Com os resultados apresentados, pode-se verificar que adjuvantes tecnológicos se mostram de grande importância na produção de extratos secos.

2.1.2. Aspectos do Processo Leito de Jorro

O Leito de Jorro ocupa hoje um lugar de destaque em certas operações que envolvem o contato entre sólidos e fluidos. Tendo por finalidade promover o íntimo contato entre um fluido e partículas relativamente grandes (acima de 1,0 mm), as quais apresentam fluidização de baixa qualidade, esta técnica é recomendada para à secagem de materiais granulares, pastas e suspensões, à granulação e ao revestimento

de partículas, entre outras. No entanto, ao se trabalhar com um novo material sempre se faz necessário estudos experimentais visando avaliar a viabilidade do processo.

No caso da secagem, a utilização do leito de jorro tem sido difundida devido às suas características de alta taxa de circulação de partículas inertes e da uniformidade da temperatura no leito. Outro fator positivo desta técnica é o baixo custo de construção, manutenção e operação do equipamento. PATEL *et al* (1986) mencionam que, em um secador de leito de jorro, os custos de capital são aproximadamente a metade do custo de um secador *spray* além de ocupar um espaço menor.

A tecnologia de leito de jorro foi desenvolvida inicialmente por GISHLER e MATHUR, em 1954 como um método para secagem de trigo. O regime de jorro é estabelecido em um leito de partículas sólidas através da injeção de um fluido (geralmente ar) na sua parte inferior verticalmente através de um único ponto cujo diâmetro é reduzido em relação ao diâmetro do leito.

O leito de jorro, na forma em que foi originalmente concebido, consiste em uma coluna cilíndrica acoplada a uma base cônica, onde um jato de fluido, usualmente gás, é injetado na sua extremidade inferior. A circulação de sólidos tem início quando a vazão de gás torna-se suficiente para que a velocidade do jato provoque o movimento ascendente das partículas. Forma-se, então, uma região de alta porosidade, denominada jorro, onde as partículas são arrastadas pneumáticamente, estabelecendo-se uma fonte de partículas que se espalham radialmente no topo e descem pelo espaço anular que envolve o jorro,

movimentando-se em contra-corrente com o fluido. Na região anular, o movimento descendente dos sólidos assemelha-se ao leito deslizante e é caracterizada pela baixa porosidade (SALINAS, 1993). Essa configuração, segundo MUJUNDAR (1989), apresenta inúmeras limitações, dentre as quais pode-se citar:

- elevada queda de pressão necessária para a formação do jorro;
- limitadas dimensões geométricas do leito para uma operação eficiente;
- vazões de gás limitadas mais por razões de estabilidade do leito do que pelas necessidades de transferência de calor e de matéria;
- limitadas condições operacionais;
- capacidade limitada, e
- difícil ampliação de escala.

Como forma de minimizar essas limitações foram desenvolvidas inúmeras variações de leitos de jorro, dentre essas o leito de jorro cônico, muito investigado e utilizado em países do leste europeu. Algumas das vantagens atribuídas ao leito de jorro cônico, frente ao leito de jorro convencional, são:

- operação com menor perda de carga e velocidade do gás na região anular;
- sem limitação de altura máxima, e
- possibilidades de serem utilizadas grandes dimensões.

Outra variação encontrada é o leito de jorro diluído, também denominado de leito de jorro tipo “Jet”, que não apresenta uma interface entre as regiões de jorro e anular tão definida, onde a porosidade do leito cai abruptamente. Desse modo, a porosidade média do leito fica entre 0,85 e 0,90 e há uma intensa circulação de

partículas. Esse leito foi bastante estudado por pesquisadores do leste europeu (MARKOWSKI e KAMINSKI, 1983; MARKOWSKI, 1992) e é obtido usando-se uma pequena altura do leito, uma alta vazão de ar e escolhendo um diâmetro conveniente de partículas inertes. O leito de jorro diluído, sendo mais raso que o modelo convencional, forma um sistema fluidodinamicamente diferente, ou seja, qualquer formulação desenvolvida para o leito de jorro clássico não pode ser diretamente aplicada para o leito de jorro diluído (SPITZNER NETO, 1997).

Do ponto de vista da fluidodinâmica, os principais parâmetros relacionados ao projeto de leitos de jorro são: a velocidade de jorro mínimo, U_{jm} ; a queda de pressão máxima, ΔP_m ; a queda de pressão de jorro estável, ΔP_j . Esses parâmetros são obtidos através da curva característica do equipamento. A Figura 2.1 mostra uma curva típica característica da queda de pressão em função da vazão de ar. Duas diferentes etapas são mostradas nesta figura: o desenvolvimento do jorro com o incremento da vazão de gás, indicado pela curva de linha contínua, e o processo inverso com a redução da vazão de gás, representado pela curva pontilhada.

Os pontos de interesse dessa curva são a velocidade de jorro mínimo, U_{jm} ; a queda de pressão máxima, ΔP_m , e a queda de pressão de jorro estável, ΔP_j , pois, a partir deles, determinam-se a menor vazão de gás que propicia o fenômeno de jorro, a potência máxima a ser fornecida pelo soprador e a potência consumida durante a operação.

Figura 2.1 - Curva característica de um Leito de Jorro (Fonte: MATHUR e EPSTEIN, 1974).

Inicialmente, com pequenas vazões, o gás apenas percola entre as partículas e o sistema comporta-se como um leito fixo. Com o aumento da vazão, as partículas próximas ao orifício de entrada do gás se deslocam, surgindo então uma cavidade circundada por uma camada sólida compacta, ainda mais resistente à passagem do gás, acarretando maior queda de pressão no leito. Com o aumento da vazão, a cavidade vai se alongando, havendo formação de um jorro interno. A queda de pressão continua a aumentar até atingir o valor máximo. A partir deste ponto, o efeito do jorro interno é maior que o da camada de sólido que limita a cavidade e, conseqüentemente, a queda de pressão passa a diminuir. A partir de um certo ponto da curva descendente, denominado de jorro incipiente, qualquer incremento na vazão de gás faz com que a queda de pressão caia bruscamente até o ponto no qual o jorro aflora através da superfície do leito. Essa vazão é denominada vazão de jorro

mínimo. Neste ponto, a queda de pressão torna-se constante e um aumento na vazão do gás provoca somente a elevação da fonte.

Entretanto, devido à instabilidade gerada pela ação da ruptura do leito de partículas, as vazões de jorro incipiente e de início de jorro estável não são exatamente reprodutíveis, sendo preferível operar com o processo inverso. No processo inverso, com a redução da vazão de gás, a queda de pressão mantém-se constante até o ponto correspondente ao jorro mínimo, a partir do qual ocorre um pequeno aumento. No jorro mínimo determina-se a menor vazão de gás com a qual se pode obter um jorro estável. Prosseguindo-se com a redução da vazão, chega-se a um ponto máximo de queda de pressão, que é bem inferior ao ponto máximo no incremento da vazão, já que no processo inverso a perda de carga deve-se somente à interação gás-sólido. A partir de então, a queda de pressão decresce com a vazão (SALINAS, 1993; LIMA, 1992).

A literatura oferece uma série de equações, na sua maioria empíricas, para as diferentes configurações do leito de jorro, com as quais é possível fazer uma estimativa dos parâmetros importantes para o projeto de um leito de jorro (CHOI e MEISEN, 1992; OLAZAR, 1992; SAMPAIO *et al*, 1984). Porém, é importante ressaltar a existência de muitas discordâncias entre os valores obtidos a partir das correlações existentes na literatura (OLIVEIRA, 1996).

A obtenção do jorro estável está limitada pela altura máxima do leito, acima da qual ocorre a instabilidade do processo, que pode se dar na forma de uma fluidização ou de um movimento pistonado das partículas inertes. Desta forma, pode-

se observar que o sistema é limitado pela altura da carga de sólidos, sofrendo ainda influência das propriedades e dimensões das partículas envolvidas e dos parâmetros geométricos da coluna (ângulo do cone e relação entre os diâmetros da parte cilíndrica e do orifício de entrada do gás).

Além desses parâmetros, visando-se um melhor entendimento dos diversos fenômenos de transferência envolvidos na operação, é conveniente conhecer as distribuições de velocidade do gás no leito, de porosidade, das dimensões das regiões do leito, além da velocidade e taxa de circulação dos sólidos e dos coeficientes de transferência de calor e de massa.

Outro parâmetro envolvido neste processo e que merece especial atenção é a vazão de alimentação de líquido. Este parâmetro determina as características desejadas no produto final como a umidade, a distribuição granulométrica e a forma. Também é importante a determinação de parâmetros reológicos das suspensões a serem atomizadas, que interferem diretamente no processo e nas características dos produtos obtidos (CUNHA *et al*, 2000).

Para a secagem de suspensões em leito de jorro, a literatura informa a existência de uma capacidade máxima de secagem, já que, alimentações superiores, provocam o colapso no leito. De acordo com diversos autores, a capacidade máxima está relacionada com a temperatura e umidade do gás de saída e com a umidade do produto.

REGER *et al* (1967) mencionam que um estrito controle da temperatura do ar de saída é fundamental para assegurar o êxito da secagem. Se a temperatura do gás de saída cai abaixo de um certo valor mínimo, as partículas inertes tendem a aglomerar-se, cessando o jorro.

RÉ e FREIRE (1986) mencionaram dois critérios para especificar a capacidade máxima na secagem de sangue animal:

- i) a vazão máxima de suspensão que pode ser introduzida no secador, sem que se note a aderência do material inerte nas paredes do mesmo, e
- ii) a vazão máxima de suspensão que pode ser introduzida no leito sem provocar o colapso do jorro.

Pelo exposto nos parágrafos precedentes, podemos notar que uma série de parâmetros estão envolvidos no projeto de equipamentos de secagem e no desenvolvimento dos procedimentos operacionais destes sistemas, os quais influem na qualidade do produto final.

2.2. Extração de Princípios Ativos Naturais

Ao trabalhar com produtos naturais, a extração dos princípios ativos da massa vegetal, vem a ser uma etapa crucial para a obtenção de um produto final com elevados teores de substâncias ativas. A escolha do método extrativo e do solvente ou mistura de solventes adequados deve seguir critérios rígidos visando uma

metodologia eficiente e de baixo custo operacional. A seguir, serão apresentadas informações sobre o tecido vegetal e mecanismos de extração.

De acordo com as recomendações da Farmacopéia Brasileira, a maioria das soluções extrativas de plantas medicinais, como as tinturas, são obtidas a partir de material vegetal seco, sendo uma minoria obtidas pelo uso de planta fresca (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

Durante o processo de secagem dos tecidos vegetais, uma série de modificações físicas e químicas podem ocorrer, produzindo grandes diferenças entre os tecidos frescos e secos (THOMA *et al*, 2001).

O tecido vegetal é constituído de células envoltas por paredes rígidas. Os mecanismos de extração envolvem dois tipos de fenômenos físicos: a difusão direta pelas paredes celulares, e o extravasamento do conteúdo celular devido a ruptura da parede celular. Reduzindo-se o tamanho das partículas do vegetal pode-se aumentar o número de células diretamente expostas ao solvente de extração (VINATORU, 2001).

Inúmeros são os fatores que influenciam nos processos extrativos como o estado de divisão das drogas (quanto menor o tamanho das partículas maior a superfície de contato), agitação (promove a renovação do solvente em contato com a droga aumentando a taxa de difusão, o que pode abreviar consideravelmente a duração do processo extrativo), a temperatura (elevações de temperatura provocam aumento da solubilidade de princípios ativos, motivo pelo qual os processo de extração a quente são mais rápidos do que aqueles realizados a temperatura

ambiente), solubilidade dos princípios ativos em determinados solventes, natureza dos solventes, influência do pH e tempo de extração (PRISTA *et al*, 1995).

A extração de princípios ativos de plantas medicinais pode ser realizada por inúmeros métodos extrativos que podem ser classificados em métodos clássicos, como a maceração e a percolação, e métodos mais modernos, como extração assistida por ultra-som, fluido supercrítico e extratores com controle de temperatura e agitação (THOMA *et al*, 2001).

Um sistema de extração composto de agitação constante e controle de temperatura aumenta o contato entre o solvente e o material vegetal seco, facilitando os processos de intumescimento e hidratação, melhorando a transferência de massa dos constituintes solúveis do material vegetal para o sistema solvente por processos de difusão ou osmose (VINATORU, 2001).

2.3. Atividade Hipoglicemiante de Plantas Medicinais

O uso de plantas medicinais como ferramenta terapêutica, especialmente no alívio de patologias crônicas é parte fundamental na medicina popular de diferentes países.

Uma vasta gama de plantas medicinais compõe o arsenal de medicamentos usados popularmente no tratamento de disfunções orgânicas, como o diabetes, a hipertensão arterial, desordens gastrintestinais, entre outras, com ação preventiva ou curativa.

Anteriormente à descoberta da insulina e drogas antidiabéticas sintéticas, as plantas medicinais como o jambolão (*Syzygium cumini*), a pata de vaca (*Bauhinia forficata*), a carambola (*Averrhoa carambola*) e outras, representavam o tratamento predominante para o *diabetes mellitus* (TEIXEIRA *et al*, 2000).

Inúmeros estudos estão sendo desenvolvidos com a finalidade de avaliar a atividade de plantas usadas na medicina popular visando confirmar cientificamente sua eficácia terapêutica (LEMUS *et al*, 1999).

O *diabetes mellitus* é uma disfunção orgânica que pode ser definida como um grupo de moléstias metabólicas caracterizadas por hiperglicemia crônica resultante de defeitos na secreção de insulina, ação da insulina, ou ambas, resultando na diminuição do metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas.

O tratamento de pacientes diabéticos baseia-se no emprego de agentes hipoglicemiantes e insulina. Porém, o difícil acesso a esta tendência usada na prática clínica aliado ao insucesso em restabelecer a glicemia normal em muitos pacientes ou a redução do efeito produzido após um período de tratamento leva a medicina tradicional a buscar outros recursos terapêuticos (AGUILAR-ALARCON, 2000).

Devido aos altos custos dos agentes usados para o controle do diabetes, tornando estes produtos inacessíveis a população dos países de terceiro mundo, a investigação de novos recursos, dentre eles, o uso de plantas medicinais surge como uma alternativa importante (VOLPATO *et al*, 1999).

Atualmente mais de 400 plantas com possível potencial de redução da glicemia são conhecidas. Em muitos casos, a evidência destas ações são baseadas puramente em experimentos envolvendo animais ou usos tradicionais. Efeitos hipoglicêmicos demonstrados em modelos animais não necessariamente são transferíveis a humanos. Para uso clínico, dados de triagem de pacientes diabéticos e voluntários são essenciais.

Teoricamente, as plantas medicinais podem ser agentes hipoglicemiantes, através de uma variedade de mecanismos de ação. Por exemplo, plantas com alto conteúdo em fibras, podem retardar a absorção da glicose. Entretanto, para “remédios vegetais”, este mecanismo de ação parece pouco provável. O volume consumido não é simplesmente suficiente para causar esse efeito. Outras plantas podem causar modificações nos peptídeos gastrintestinais envolvidos na secreção da insulina. Alguns possíveis mecanismos podem envolver alterações na sensibilidade ou na síntese de insulina, inibição da insulina ou colapso enzimático, interferência com a oxidação mitocondrial dos ácidos graxos ou com a gliconeogênese (ERNEST, 1997).

LEMUS *et al* (1998) investigaram a atividade hipoglicemiante de infusões de quatro plantas usadas na medicina popular chilena, *Bauhinia candicans*, *Rubus ulmifolius*, *Galega officinalis* e *Morus alba*, no tratamento do diabetes. Constataram diferentes respostas entre as plantas estudadas verificando que somente duas espécies, a *B. candicans* e *R. ulmifolius* reduziram significativamente a glicose sérica no modelo experimental proposto.

Alguns estudos foram realizados na Universidade Federal do Rio Grande do Sul com finalidade de investigar em modelos experimentais o efeito hipoglicemiante do jambolão (*Syzygium cumini*) muito usado por diabéticos no Brasil, sendo avaliadas várias concentrações de decoctos preparados de maneira similar à empregada para humanos. Nenhum efeito hipoglicemiante foi observado, sugerindo que esta planta é desprovida de ação (TEIXEIRA *et al*, 1997).

O efeito hipoglicemiante do extrato aquoso das folhas de *Smallantus sonchifolius* (yacon) foi avaliado por AYBAR *et al* (2001). Estudaram os efeitos provocados pelo yacon em ratos normoglicêmicos, ratos com hiperglicemia transitória e ratos com diabetes induzida por estreptozotocina. Os resultados mostraram que o extrato aquoso de yacon apresenta atividade hipoglicêmica, porém, investigações futuras devem ser desenvolvidas com a finalidade de elucidar o princípio ativo ou o conjunto de princípios ativos responsáveis pelo efeito desejado.

Embora a medicina moderna esteja bem desenvolvida na maior parte do mundo, grande parte da população dos países em desenvolvimento depende dos profissionais tradicionais, das plantas medicinais e dos medicamentos fitoterápicos para a atenção primária à saúde. A busca de alternativas terapêuticas para atender a demanda por medicamentos no tratamento das doenças que freqüentemente afetam a população, aliada ao fato de que grande parte desta população e de profissionais de saúde acredita e consagra o uso de fitoterápicos, leva à necessidade de desenvolver um programa que venha a garantir o acesso e o emprego racional das plantas medicinais e dos medicamentos fitoterápicos, com segurança, eficácia e qualidade contribuindo assim para o desenvolvimento deste setor em nosso País.

2.3.1. Aspectos da *Bauhinia forficata* Link – “Pata de Vaca”

A *Bauhinia forficata* é uma planta arbustiva, decídua, grande ou arbórea, perene, que atinge até 8 m de altura. Tem ramos frágeis, pendulares, glabros ou pubescente, com acúleos gêmeos na axila foliar. Folhas alternas, medindo 8 a 9 cm de comprimento, ovais ou lanceoladas, divididas acima do meio, glabras, compostas de dois folíolos unidos pela base, pouco divergentes, obtusas ou um pouco agudas, ou acuminadas na base, arredondadas ou subcordiformes, membranáceas, com a forma típica de 9 nervos. Acúleos quase sempre gêmeos, ora uniformemente retos, ora ligeiramente curvos para dentro, finos ou grossos. Flores axilares ou terminais, brancas. Fruto tipo legume, linear, medindo 15 a 25 cm de comprimento por 2 cm de largura. A planta é caducifólia no inverno, rebrotando a partir de outubro.

A denominação de Pata de Vaca surgiu devido à semelhança de suas folhas com a pegada de uma vaca. Ela recebe ainda diversas outras denominações como por exemplo, bauínia, casco-de-vaca, mirorá, miriró, mororó, pata-de-boi, pata-de-burro, unha-de-anta, unha-de-boi, unha-de-vaca, de acordo com a região. A Figura 2.2 mostra uma fotografia de um pé de Pata de Vaca (www.rain-tree.com, acessado em 2001).

A Pata de Vaca é uma planta arbórea de origem asiática com boa adaptação para o clima brasileiro (PEPATO *et al*, 2002).

As plantas do gênero *Bauhinia*, pertencentes a família Leguminosae, são encontradas principalmente nas áreas tropicais do Planeta, compreendendo aproximadamente 300 espécies. Muitas destas plantas são usadas como remédio na medicina popular em várias regiões do mundo incluindo a África, Ásia, Américas Central e do Sul.

Figura 2.2 – Fotografia de um Pé de Pata de Vaca (*Bauhinia forficata* Link).

Os usos indígenas da Pata de Vaca não são bem documentados, porém, ela é empregada há muito tempo na medicina fitoterápica brasileira. Devido à sua grande eficácia no tratamento de diabetes ela recebe, muitas vezes, a denominação de insulina vegetal. Ela é descrita como possuindo propriedades hipoglicemiante (antidiabética), purgativa, diurética (MARTINS *et al*, 1994), antidiarréica, depurativa (FRANCO, 1996), tônico renal (CARIBÉ e CAMPOS, 1991) e para o tratamento de infecções e processos dolorosos (SILVA *et al*, 2002).

Diversas espécies do gênero *Bauhinia*, tem merecido atenção de pesquisadores. Os primeiros estudos sobre a atividade hipoglicemiante da pata de vaca foram relatados por JULIANE (1929 e 1931). COSTA em 1945 investigou os constituintes ativos responsáveis pelos seus efeitos hipoglicemiante, diurético e outros, entretanto, não encontrou qual substância seria responsável pela ação farmacológica das espécies de *Bauhinia*, e a pata de vaca continuou sendo utilizada como um substituto natural da insulina.

MIYAKE *et al* (1986) identificaram por abordagem fitoquímica, a presença de alcalóides, flavonóides, taninos, mucilagem e óleo essencial na referida planta, sendo que, os principais constituintes da pata de vaca são compostos flavonóides (kampferol, rutina e quercetina), ácidos orgânicos, glicosídeos (MARTINS *et al* 1994), heterosídeos cianogênicos e saponínicos, goma, mucilagem, tanino (flobatênicos e pirogálicos) e minerais (FRANCO, 1996).

SALATINO *et al* (1999) isolaram e identificaram flavonóides foliares de nove espécies de *Bauhinia*. As substâncias identificadas corresponderam a derivados glicosilados de kaempferol, quercetina, isoramnetina e miricetina sendo estas última, raramente encontrada no subgênero *Bauhinia*. Os glicosídios de isoramnetina foram comuns em espécies do subgênero *Bauhinia* e não foram detectados nas espécies do subgênero *Phanera*. Segundo os autores, esta diferença de padrões flavonoídicos das espécies de *Bauhinia*, podem ser utilizados para diferenciar os subgêneros em questão.

SILVA *et al* (2000) isolaram e identificaram dois constituintes presentes nas folhas de *Bauhinia forficata*, o β -sitosterol e o kaempferol-3,7-dirhamnosídeo (kaempferitrin). Um estudo comparativo entre diferentes partes da planta (folhas, caule e casca), mostrou que esteróides e terpenos estão presentes em todas as partes, predominando nas folhas. Porém, o kaempferitrin foi detectado somente nas folhas de *Bauhinia forficata*, podendo considerar este constituinte um marcador químico para controle de qualidade de fitoterápicos que a contenham em sua composição.

No Brasil, poucos são os estudos clínicos confirmando a ação hipoglicemiante de espécies de *Bauhinia*.

Um estudo comparando a atividade de *Myrcia uniflora* e *Bauhinia forficata* com um placebo em indivíduos normais e pacientes com diabetes tipo II mostrou que os dois extratos não apresentaram efeito hipoglicemiante (RUSSO *et al*, 1990).

VOLPATO *et al* (1999) estudaram experimentalmente os efeitos do extrato aquoso de *Bauhinia forficata* sobre ratas prenhes diabéticas e sobre o desenvolvimento fetal. Os resultados demonstraram que o extrato da planta reduziu a perda de embriões pós-implantados. Entretanto, os níveis de glicemia materna não apresentaram diferenças significativas entre os grupos diabético tratado e diabético não-tratado, levando a conclusão de que o extrato aquoso das folhas de *Bauhinia forficata*, na dose avaliada, não apresentou efeito hipoglicemiante em ratas prenhes diabéticas.

PEPATO *et al* (2002) investigaram a atividade antidiabética do decocto preparado com folhas de *Bauhinia forficata* administrado *ad libitum* durante um mês em ratos machos Wistar com diabetes induzido por estreptozotocina. Avaliaram parâmetros físico-metabólicos como, peso corporal, a ingestão de líquidos e alimento, volume urinário, glicogênio hepático, glicose plasmática entre outros. Os ratos diabéticos tratados com o decocto apresentaram significante redução da glicose sérica e urinária e uréia urinária quando comparados ao grupo controle diabético.

SILVA *et al* (2002) estudaram a atividade hipoglicemiante de frações n-butanol de folhas de *Bauhinia forficata* em ratos normais, normais hiperglicêmicos e diabéticos induzidos por aloxano. O tratamento agudo com as frações n-butanol causou uma significativa diminuição dos níveis de glicose sanguínea em ratos normais. Varias doses foram avaliadas em ratos diabéticos, sendo que o efeito hipoglicemiante mais pronunciado (aproximadamente 30%) foi observado com a dose de 800mg/Kg uma hora após sua administração.

2.4. Relevância do Tema

Nos dias de hoje o interesse mundial em produtos derivados de plantas medicinais tem crescido significativamente. Isso deve-se, entre outros fatores, a comprovações científicas referentes à eficácia e segurança desses produtos.

O Brasil apesar de sua extensa e diversificada flora não possui participação importante no mercado mundial de produtos derivados de plantas medicinais. Segundo YUNES, PEDROSA e CECHINEL FILHO (2001), isso talvez ocorra pela falta de uma política definida, permanente e comprometida por parte das autoridades nacionais com o desenvolvimento de tecnologias que tornem possível um maior aproveitamento desse grande recurso natural. Entre outros fatores podemos citar a ausência de integração entre as diferentes áreas do conhecimento necessárias para a obtenção de resultados efetivos e, ainda, o descaso de muitas indústrias brasileiras, interessadas somente no lucro imediato e não no desenvolvimento de produtos competitivos no cenário internacional.

Resoluções como a recente RDC nº 17 da ANVISA de 24 de fevereiro de 2000 visa controlar e monitorar a produção indiscriminada de produtos vegetais no Brasil e estabelece critérios rígidos para o registro desses tipos desses produtos.

Atualmente, o extrato seco é a forma preferida pelas indústrias farmacêuticas, principalmente pela maior concentração, estabilidade e facilidade de padronização dos princípios ativos presentes nas plantas. Esses fatores aumentam o valor agregado do produto.

Na etapa de secagem, diferentes processos podem ser empregados como por exemplo, liofilizadores, *spray-dryers*, leitos fluidizados, leitos de jorro, etc (TEIXEIRA, 1996; SENNA *et al*, 1993, 1997, CORDEIRO, 2000; RUNHA *et al*, 2001) sendo que, na indústria brasileira, há a predominância da secagem por nebulização (*spray-dryer*), tecnologia a qual é atribuído um alto custo de implantação e operacional.

A escolha do presente tema de dissertação foi motivada pela potencialidade dos secadores de leito de jorro na secagem de materiais presentes na forma líquida, no caso, soluções extrativas de plantas medicinais, fornecendo um produto de alta qualidade e com um investimento relativamente modesto. Sua principal contribuição está relacionada com o estudo experimental de duas tecnologias de secagem na obtenção de extratos secos padronizados de plantas medicinais, a secagem em *spray-dryer* e a secagem em leito de jorro.

Esta escolha não foi ao acaso, visto que a secagem em *spray-dryer* é a tecnologia mais difundida e empregada por indústrias químicas e farmacêuticas na transformação de materiais líquidos e sólidos. O *spray-dryer* é um equipamento comercial que pode ser adquirido facilmente, necessitando porém, um alto investimento inicial.

Por outro lado, a tecnologia de leito de jorro, é pouco difundida no setor industrial. No entanto, inúmeros grupos de pesquisa brasileiros vem trabalhando para o desenvolvimento e otimização deste equipamento, reportando resultados promissores. Sendo o leito de jorro uma tecnologia de domínio nacional, torna-se de grande interesse a proposta de um estudo comparativo frente a outras tecnologias de secagem, visando sempre um aumento da eficiência.

Nesse sentido, essa proposta de trabalho almeja, em primeiro lugar, a obtenção de informações técnicas relevantes para o desenvolvimento de processos de produção de extratos secos padronizados, bem como mostrar a possibilidade de se empregar com sucesso em nossas indústrias uma tecnologia nacional e de grande potencial. Além disso, ao se aplicar esta tecnologia para materiais de características distintas, sempre se faz necessária investigações experimentais.

OBJETIVO

3. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi a realização de um estudo comparativo da produção de extrato seco de *Bauhinia forficata* Link pelos processos *spray-dryer* (ou secagem por nebulização) e leito de jorro.

Para a atingir o objetivo proposto as seguintes etapas foram desenvolvidas:

- desenvolvimento e otimização de uma metodologia para a preparação da solução extrativa;
- validação de um método analítico de doseamento dos flavonóides, substância termo-sensível utilizada na padronização do extrato seco obtido e como marcador de qualidade durante as etapas de processamento;
- realização de ensaios de secagem, e
- avaliação das características físicas, químicas e tecnológicas do extrato seco produzido.

Os resultados obtidos foram analisados comparativamente visando identificar a tecnologia mais eficiente para a produção de fitoterápicos de alta qualidade por indústrias farmacêuticas brasileiras.

MATERIAL E MÉTODOS

4. MATERIAL E MÉTODOS

Nesse item apresentam-se descritos os materiais e as metodologias utilizados no desenvolvimento da presente dissertação.

4.1. Materiais

4.1.1. Matéria-prima Vegetal

A matéria-prima vegetal, constituída por folhas secas e trituradas de *Bauhinia forficata* Link, foi adquirida da Distribuidora de Produtos Farmacêuticos Ely Martins S/A (utilizada no desenvolvimento das metodologias analíticas e otimização do processo de extração), e de um produtor de plantas medicinais (Sítio Santa Rosa, Jundiaí - SP), empregadas na produção da solução extrativa submetida aos ensaios de secagem. Duas diferentes fontes foram empregadas visando a garantia da qualidade da matéria-prima e do fornecedor.

4.1.2. Reagentes, Soluções e Substâncias de Referência

Foram utilizados os seguintes reagentes, soluções e substâncias de referência no desenvolvimento do trabalho:

- Ácido acético glacial, (Synth);
- Acetona (Synth);
- Acetato de etila (Synth);
- Ácido clorídrico (Synth);

- Ácido sulfúrico (Synth);
- Clorofórmio (Synth);
- Cloreto de alumínio (Synth);
- Dimetil sulfóxido (Synth);
- Álcool etílico absoluto (Synth);
- Hexametenotetramina (Vetec);
- Metanol (Synth);
- Piridina (Synth);
- Solução de cloreto de alumínio SR;
- Solução de hexametenotetramina a 0,5% (m/v);
- Solução metanólica de ácido acético glacial SR (v/v), e
- Substâncias padrão: rutina e quercetina, (Sigma).

4.1.3. Outros Materiais Utilizados

Tendo em vista a realizações de etapas analíticas e de caracterização de equipamentos, outros materiais também foram utilizados:

- Papel de filtro (80G – 15 cm);
- Algodão;
- Partículas côncavo-cilíndricas de teflon® com diâmetro médio de 5,45 mm e densidade de 2160 kg/m^3 , utilizadas como material inerte nos ensaios de evaporação e de secagem;
- Esferas de vidro com diâmetro médio de 2,8 mm e densidade de 2500 kg/m^3 , utilizadas como material inerte (somente nos ensaios de evaporação), e

- Dióxido de silício coloidal (Tixozil[®] 333) – adjuvante de secagem.

4.1.4. Aparelhos e Equipamentos

Os equipamentos listados a seguir foram também utilizados na execução e análise dos experimentos relacionados ao trabalho.

- Agitador magnético Fisatom, Mod. 753;
- Agitador mecânico Fisatom, Mod.713;
- Agitador de tubos Biosystem Multi-mixer MVS-1;
- Aparelho de refluxo (Farmacopéia Brasileira III, 1977);
- Balança analítica Marte (500g e 5000g);
- Balança analítica Mettler Tolledo (250g);
- Banho-maria Fisatom, Mod. 550;
- Banho termostatzado Brookfield, Mod. TC-500;
- Bomba peristáltica COLE-PARMER, Mod. 7553-75;
- Centrifuga Fanem Excelsa II, Mod. 206-BL;
- Espectrofotômetro UV-VIS HP 8453 operando o *software* HP Chem-Station;
- Estufa de secagem e esterilização Fanem, Mod.315 SE;
- Microscópio eletrônico de varredura DSM 960 Zeiss West Germany;
- Microscópio óptico Olympus operando o *software* Image Pro-plus[®];
- Reator encamisado;
- Rotaevaporador Fisatom;
- Sistema de aquisição de dados operando o *software* Labtech[®];
- Sistema de filtração à vácuo;
- *Spray-dryer* SD-05 LabPlant, Reino Unido;

- Ultra-som Odontobrás, Mod. 802;
- Termohigrômetro, Traceable[®] Higrometer Thermometer Dew Point, e
- Termômetro digital Minipa APPA MT-520.

Para a realização dos estudos de secagem foram empregados dois processos de secagem, o processo leito de jorro e o processo *spray-dryer*. A seguir, apresenta-se uma descrição das unidades experimentais utilizadas no presente trabalho.

4.2. Secadores

Dois leitos de jorro distintos foram utilizados nesse estudo, um leito de jorro convencional e um leito de jorro diluído. A seleção da configuração utilizada nos ensaios de secagem dos extratos vegetais foi definida em estudos fluidodinâmicos e de evaporação de água destilada, utilizada como líquido padrão. Uma breve descrição dos secadores utilizados é apresentada a seguir.

4.2.1. Leito de Jorro Convencional

O secador utilizado consiste de uma base cônica, com ângulo interno de 40° ou 60° e diâmetro do orifício de entrada de 33mm. Acoplada à base cônica há uma coluna cilíndrica de 150 mm de diâmetro e 400 mm de altura. A parte superior do equipamento é constituída por outro cone. Todas as peças são construídas em inox.

4.2.2. Leito de Jorro Diluído

O Leito de Jorro Diluído (tipo “jet”), consiste de uma base cônica com diâmetro do orifício de entrada de 60 mm, ângulo incluso de 38°, diâmetro superior

de 340 mm e altura da coluna de 520 mm, projetado segundo especificações apresentadas em MARKOWSKI, (1992; 1993). Todas as peças são construídas em inox. Esse tipo de leito de jorro tem como características alta porosidade, alta circulação de sólidos e inexistência de zonas bem definidas.

Os principais equipamentos periféricos utilizados em ambos os leitos de jorro são os seguintes:

- soprador, marca Ibram, de 7,5 HP de potência;
- medidor de vazão tipo placa de duplo orifício, conectado a um manômetro diferencial tipo tubo em U;
- rotâmetro, para a medida da vazão do ar comprimido;
- aquecedor elétrico composto de conjunto de resistências, com potência total de 3000 W;
- variador de voltagem, com tensão de saída de 0 a 240 V e potência máxima de 3000 W;
- termômetro digital conectado a termopares, possibilita medidas de temperatura;
- sistema de alimentação de extrato, constituído de um bico atomizador de duplo fluido com mistura interna, acoplado a uma bomba peristáltica e a um compressor;
- ciclone tipo LAPPLE para a coleta do produto seco, construído em aço inox, e
- sistema de aquisição de dados (placa de aquisição PCL 711-S ADVANTECH e uma placa de leitura de dados de temperatura, PCL 789D), instalado em um computador Pentium 166 rodando o *software* LABTECH.

A Figura 4.1 mostra um diagrama esquemático da unidade experimental e a tabela 4.1 resume suas principais características.

Figura 4.1 - Diagrama esquemático da unidade experimental: 1- soprador, 2- válvulas, 3- variador de tensão, 4- aquecedor elétrico, 5- manômetro, 6- válvula reguladora de pressão, 7- reservatório, 8- milivoltímetro, 9- medidor de vazão, 10- bomba peristáltica, 11- rotâmetro, 12- sistema de atomização (*top spray*), 13- leito de jorro, 14- ciclone, 15- psicrômetro. (Fonte: OLIVEIRA, 1996)

Tabela 4.1 – Características dos Leitos de Jorro utilizados.

Equipamento	Dimensões Principais
Leito de Jorro Convencional (LC)	$d_c = 150 \text{ mm}$
	$\gamma = 40 \text{ e } 60^\circ$
	$H_t = 400 \text{ mm}$
	$d_i = 33 \text{ mm}$
Leito de Jorro diluído (JET)	$d_c = 340 \text{ mm}$
	$\gamma = 38^\circ$
	$H_t = 520 \text{ mm}$
	$d_i = 60 \text{ mm}$

4.2.3. *Spray-dryer*

Um *spray-dryer* modelo SD-05 fabricado pela Lab-Plant, Reino Unido, foi utilizado no projeto. A Figura 4.2 mostra uma foto do equipamento. A câmara de secagem possui diâmetro de 215 mm e altura de 500 mm. Os principais componentes do sistema são:

- sistema de alimentação de suspensão, que é composto por uma bomba peristáltica e um atomizador de duplo fluido à ar comprimido;
- sistema de alimentação do ar de secagem, constituído por um compressor e filtro de ar;
- sistema de controle de temperatura do gás de secagem, e
- sistema coletor do produto seco (ciclone).

Figura 4.2 –Equipamento *Spray-dryer* utilizado: 1- reservatório, 2- bomba peristáltica, 3- sistema de atomização, 4- câmara de secagem, 5- ciclone, 6- coletor do produto seco, 7- painel de controle.

4.3. Métodos Experimentais

4.3.1. Caracterização da Matéria Prima Vegetal

A matéria-prima vegetal foi caracterizada pela determinação da perda por dessecação, do teor de extrativos e do teor de flavonóides totais.

4.3.1.1. Perda por Dessecação

Amostras de 2,0 g da matéria-prima vegetal foram pesadas e transferidas para placa de Petri previamente taradas e colocadas em estufa a $102 \pm 1^\circ\text{C}$ sendo pesadas até obtenção de massa constante. Os resultados de perda por dessecação foram expressos em porcentagem ponderal, através da média de três determinações.

4.3.1.2. Determinação do Teor de Extrativos (TEIXEIRA, 1996)

Amostra de 1,0 g de droga vegetal (base seca), foi pesada e aquecida a fervura com 100,0 g de água durante 10 minutos. Após o processo de resfriamento, o peso inicial foi reconstituído com água. A solução obtida foi filtrada, desprezando-se os 20,0 ml iniciais. Alíquotas de 20,0 g do filtrado, foram pesadas e colocadas em placas de Petri previamente taradas e mantidas em estufa a $102 \pm 1^\circ\text{C}$ até atingirem massa constante. O teor de extrativos foi calculado pela média de três determinações, segundo a equação:

$$\text{TE} = \frac{m.500}{p} \quad (4.1)$$

onde:

TE = teor de extrativos (%; m/m);

m = massa do resíduo seco (g), e

p = massa da droga em base seca (g).

4.3.1.3. Determinação do Teor de Flavonóides Totais

A planta em estudo possui elevado teor de flavonóides (SILVA *et al*, 2000). Face a isso, decidiu-se utilizar essa classe de compostos como marcadores para monitorar o processo de secagem.

O procedimento para a dosagem de flavonóides totais na solução extrativa inicialmente empregado foi apresentado por CORDEIRO (2000). Este método tem como princípio básico a reação entre flavonóides e o cloreto de alumínio, a qual forma um complexo amarelado que pode ser medido pelo espectrofotômetro, no comprimento de onda de 420 nm, determinando-se assim o teor de flavonóides totais na solução. No entanto, não foram obtidos resultados satisfatórios em inúmeras tentativas de validação do método.

Após consulta na literatura foram encontrados vários trabalhos onde os autores determinam por espectrofotometria o conteúdo de flavonóides totais de drogas vegetais através de um procedimento que inclui a hidrólise dos glicosídeos, seguida da extração dos flavonóides com acetato de etila e desenvolvimento de cor com solução de cloreto de alumínio (PETRY *et al*, 2001; KULEVANOVA *et al*, 2000; NUUTILA *et al*, 2002; ASKAL e SALEH, 1992). Esse procedimento é apresentado a seguir.

Amostras de 400 mg da droga vegetal moída foram pesadas e transferidas para balão de fundo redondo de 100 ml. Foram acrescentados 1 ml de solução de hexametenotetramina 0,5% (m/v), 20 ml de acetona e 2 ml de ácido clorídrico. A mistura foi aquecida em banho (50 a 55°C), sob refluxo, durante 30 minutos e filtrada, através de algodão, para balão volumétrico de 50 ml. O resíduo da extração e o algodão foram colocados em balão de fundo redondo e lavadas com uma porção de 20 ml de acetona sob refluxo durante 10 minutos. Após resfriamento até temperatura ambiente, a solução foi filtrada através de algodão para balão volumétrico de 50 ml, completando-se o volume com acetona, obtendo-se a solução extrativa.

Foram transferidos 5ml da solução extrativa para tubo de centrífuga, acrescidos de 2 ml de água destilada e 7 ml de acetato de etila. Agitou-se o tubo e centrifugou-se por 3 minutos a 3500 rpm. Recolheu-se a fase acetato de etila e repetiu-se a extração com mais 10 ml do solvente. As fases extratoras foram reunidas em balão volumétrico de 25 ml e completou-se o volume com o acetato de etila. Esta solução foi denominada de solução mãe. Pegou-se 10 ml da solução mãe e adicionou-se 1 ml de solução de cloreto de alumínio SR, ajustando o volume a 25 ml com solução metanólica de ácido acético SR. Esta solução foi denominada de solução amostra. A absorvância foi medida a 425 nm, 30 minutos após a adição da solução de cloreto de alumínio SR, utilizando como branco uma solução contendo acetato de etila e solução metanólica de ácido acético SR e o reagente de deslocamento. O percentual de flavonóides totais (TF) expresso como quercetina, foi calculado utilizando o valor experimental de $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 611,7$, considerando a média de três determinações, segundo a equação:

$$TF = \frac{A.Fd}{611,7.C_s} \quad (4.2)$$

onde:

A = absorvância medida (UA);

C_s = teor de sólidos (g/g);

Fd = fator de diluição (-), e

TF = teor de flavonóides totais expresso como quercetina (% , m/m).

Com o objetivo de avaliar a taxa de recuperação dos flavonóides e validar a metodologia escolhida para análise qualitativa destes compostos procedeu-se a um enriquecimento do extrato bruto com concentrações conhecidas de solução padrão de quercetina, e realizou-se a determinação da concentração final das amostras.

4.3.2. Avaliação Preliminar de Métodos Extrativos

Alguns trabalhos sobre extração de princípios ativos de drogas vegetais foram consultados a fim de se encontrar um método extrativo eficiente, visando a recuperação de uma maior concentração de compostos ativos presentes na matéria prima utilizada (THOMA *et al*, 2001; VINATORU, 2001; MELECCHI *et al*, 2002).

Baseado no trabalho apresentado por MELECCHI *et al* (2002), foi desenvolvido um estudo preliminar comparativo com métodos de extração convencional (maceração) e métodos modernos envolvendo extração em reator com controle de temperatura e agitação e extração assistida por ultra-som. Amostras dos extratos foram obtidas em tempos pré-estabelecidos sendo posteriormente analisadas

quanto ao teor de sólidos, a densidade e ao teor de flavonóides totais e quanto ao percentual de recuperação. Os métodos estudados e as condições experimentais estão descritas na Tabela 4.2.

Tabela 4.2 – Condições experimentais e métodos de extração estudados.

Métodos de Extração	Coleta de Amostras (tempos de extração)	Relação m_{pl}/m_s
Reator encamisado com controle de agitação e aquecimento (30°C)	1 hora	1:5,8
	2 horas	1:5,8
	4 horas	1:5,8
	6 horas	1:5,8
Reator encamisado com controle de agitação e aquecimento (60°C)	1 hora	1:5,8
	2 horas	1:5,8
	4 horas	1:5,8
	6 horas	1:5,8
Maceração com esporádica agitação	24 horas	1:5
	72 horas	1:5
	120 horas	1:5
	168 horas	1:5
Sonificação com frequência de 40 kHz	0,5 horas*	1:5
	1,0 horas*	1:5
	1,5 horas*	1:5
	2,0 horas*	1:5

* Em ciclos de 20 minutos de vibrações e 10 minutos de descanso

Após a realização destes experimentos, o método que se mostrou mais efetivo em relação à concentração de princípios ativos e teor de sólidos foi otimizado através de um planejamento experimental tipo Box-Behnken, o qual se apresenta de forma detalhada no item seguinte.

4.3.3. Desenvolvimento da Metodologia para a Preparação da Solução Extrativa

Um planejamento experimental de três fatores e três níveis tipo Box-Behnken (BOX e BEHNKEN, 1960; BOX *et al*, 1978), foi empregado para a definição da etapa de preparação da solução extrativa. Este planejamento permite a construção de um modelo polinomial de segunda ordem para caracterizar ou otimizar um processo com um menor número de experimentos. Este modelo inclui pelo menos um nível intermediário (0), estabelecido para cada combinação de fatores. O modelo apresenta a seguinte forma:

$$Y_i = a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + a_3 X_3 + a_4 X_1 X_2 + a_5 X_2 X_3 + a_6 X_1 X_3 + a_7 X_1^2 + a_8 X_2^2 + a_9 X_3^2 + E \quad (4.3)$$

onde, $a_0 - a_9$ são os coeficientes de regressão, X_1 a X_3 denotam os fatores, Y é a resposta medida associada com as combinações dos fatores e E representa o erro experimental.

Os fatores em estudos incluíram a temperatura, razão massa de água pela massa de etanol (m_w/m_{et}) e a razão entre a massa de planta pela massa do solvente (m_{pl}/m_s). No estudo os fatores foram codificados em um nível baixo, intermediário e alto, estabelecidos como $-1,0$, $0,0$ e $+1,0$, respectivamente. A Tabela 4.3 mostra os

fatores e seus níveis para o desenvolvimento de Box-Behnken e a Tabela 4.4, o planejamento experimental tipo Box-Behnken.

Tabela 4.3 - Fatores e seus níveis para o desenvolvimento de Box-Behnken (BOX e BEHNKEN, 1960).

Fatores	Níveis		
Temperatura (°C)	30	50	70
Razão da massa de água/ massa de etanol (g/g)	0	0,5	1
Razão da massa de planta pela massa do solvente (g/g)	0,1	0,15	0,20

Tabela 4.4 - Planejamento experimental tipo Box-Behnken.

Experimento n.º	Variáveis Codificadas		
	Temperatura	Razão m_w/m_{et}	Razão m_{pl}/m_s
1	-1	-1	0
2	1	-1	0
3	-1	1	0
4	1	1	0
5	-1	0	1
6	1	0	1
7	-1	0	-1
8	1	0	-1
9	0	-1	1
10	0	1	1
11	0	-1	-1
12	0	1	-1
13	0	0	0
14	0	0	0
15	0	0	0

Primeiramente colocou-se a planta seca e triturada (0,30 mm) em contato com soluções extrativas, para a extração dos princípios ativos. Para isso, utilizou-se um sistema de extração composto por um agitador magnético, um extrator encamisado e um banho de aquecimento com temperatura controlada (30, 50 e 70°C). Após a agitação, filtrou-se os extratos à vácuo em papel de filtro e concentrou-se o extrato (3 vezes) em evaporador rotativo de forma a aumentar o teor de sólidos. A Figura 4.3, representa um fluxograma do processo extrativo.

Figura 4.3 – Fluxograma para a obtenção das soluções extrativas e extratos concentrados.

4.3.4. Caracterização da Solução Extrativa

4.3.4.1. Determinação da Densidade (Farmacopéia Brasileira, 1988)

A determinação da densidade por meio de picnometria consiste em pesar o picnômetro vazio, depois pesá-lo cheio de água destilada, tomando os seguintes cuidados: não tocar no picnômetro com a mão (usar papel absorvente), eliminar as bolhas, lavar bem o picnômetro na troca de líquidos (usando na última lavagem o líquido de pesagem seguinte, secar o picnômetro externamente sem tocar na parte superior). O picnômetro deve ser

novamente pesado, agora, repleto do extrato líquido concentrado, a massa de água destilada ($m_{\text{água}}$) e a massa da amostra devem ser determinadas subtraindo o peso do picnômetro. A densidade da amostra é calculada através da seguinte relação:

$$\rho = \frac{m_{\text{se}}}{m_{\text{água}}} \times \rho_{\text{água}}^{25^{\circ}\text{C}} \quad (4.4)$$

onde:

ρ = densidade da solução extrativa (g/cm^3);

m_{se} = massa da solução extrativa contida no picnômetro (g), e

$m_{\text{água}}$ = massa de água destilada contida no picnômetro (g).

4.3.4.2. Determinação do Teor de Sólidos

O teor de sólidos (g/g) foi determinado através do método da estufa, que consiste em pesar uma placa de Petri vazia, depois pesar a mesma placa de Petri contendo certa quantidade de solução extrativa. A seguir, essa placa deve ser levada a estufa a $102 \pm 1^{\circ}\text{C}$ e deixada lá por dois ou três dias (até que não haja mais variações de massa), a placa deve ser novamente pesada para o cálculo da concentração de sólidos. Com estes valores determinou-se o teor de sólidos através da relação:

$$C_s = \frac{\text{Massa seca}}{\text{Massa total adicionada}} \quad (4.5)$$

Tomou-se a precaução para que a massa do extrato estivesse distribuída de forma uniforme em uma fina película na placa, evitando o endurecimento superficial do material, o que poderia impedir a secagem em seu interior.

4.3.4.3. Determinação do Teor de Flavonóides Totais

Para a determinação do teor de flavonóides nas soluções extrativas, amostras de 2,0 g foram pesadas e transferidas para balão de fundo redondo e o teor de flavonóides totais foi determinado segundo a metodologia descrita em 4.3.1.3.

4.3.5. Preparação dos Extratos Concentrados

As soluções extrativas obtidas foram submetidas à desalcoolização e concentração em evaporador rotativo Fisatom, em temperatura não superior a 55°C e pressão negativa de 650 mmHg. Os extratos foram reduzidos a uma massa correspondente a 3 vezes a sua massa inicial.

4.3.5.1. Determinação da Densidade

A determinação da densidade dos extratos concentrados foi realizada por picnometria segundo a metodologia apresentada em 4.3.4.1.

4.3.5.2. Determinação do Teor de Sólidos

O teor de sólidos nos extratos concentrados foi determinado segundo a metodologia apresentada em 4.3.4.2.

4.3.5.3. Determinação do Teor de Flavonóides Totais

Para a determinação do teor de flavonóides nos extratos concentrados, amostras de 1,0 g foram pesadas e transferidas para balão de fundo redondo e o teor de flavonóides totais foi determinado segundo a metodologia apresentada em 4.3.1.3.

4.3.6. Procedimento de Secagem

4.3.6.1. Caracterização Física do Material Inerte

O material inerte foi caracterizado pela determinação do diâmetro médio volumétrico, d_p , da densidade, ρ_p ; da superfície específica, S e do fator de forma, ϕ . As seguintes equações foram utilizadas nessas determinações (OLIVEIRA, 1996).

- diâmetro médio volumétrico: definido como o diâmetro da esfera com volume igual ao do material inerte:

$$d_p = \left(\frac{6 \times V_p}{\pi} \right)^{1/3} \quad (4.6)$$

- densidade do material inerte (por picnometria):

$$\rho_p = \frac{m_p}{V_p} = \frac{\text{massa média das partículas inertes}}{\text{volume médio das partículas inertes}} \quad (4.7)$$

- área superficial: definida como a área superficial média das partículas por unidade de massa.

$$S = \frac{\text{área superficial das partículas inertes}}{\text{massa das partículas inertes}} \quad (4.8)$$

- fator de forma: utilizou-se a esfericidade, definida como a relação entre a área superficial da esfera que possui o mesmo volume que as partículas e a área superficial das partículas.

$$\phi = \left(\frac{\pi \times d_p^2}{A_p} \right) = \left(\frac{\text{Área superficial da esfera equivalente}}{\text{Área superficial das partículas inertes}} \right) \quad (4.9)$$

4.3.6.2. Caracterização Fluidodinâmica dos Secadores de Leito de Jorro

A caracterização fluidodinâmica dos equipamentos foi realizada através da determinação dos parâmetros fluidodinâmicos globais do leito de jorro, a velocidade de jorro mínimo, U_{mj} , a queda de pressão máxima, ΔP_m , e a queda de pressão de jorro estável, ΔP_j . Para isso foram obtidos gráficos de queda de pressão em função da vazão de gás introduzida ao sistema (MATHUR e EPSTEIN, 1974).

Inicialmente, construiu-se uma curva de queda de pressão com o leito vazio, para a determinação da perda de carga no equipamento sem a presença de partículas inertes. A seguir, colocou-se no leito a massa de material inerte pré-determinada ($H_0 = 7$ e 14 cm) e injetou-se ar pelo orifício de entrada do leito, aumentando lentamente a sua vazão, a qual é determinada por uma placa de orifício conectada a

um transdutor de pressão e a um sistema de aquisição de dados, que foi configurado para coletar 4 pontos por segundo. O valor correspondente à queda de pressão entre a entrada e a saída do leito foi determinado com o auxílio de outro transdutor de pressão. Atingido o jorro, iniciou-se o procedimento inverso, ou seja, diminuiu-se gradualmente a vazão de ar, medindo novamente a queda de pressão.

Aos valores de queda de pressão assim determinados, foram subtraídos os valores correspondentes à queda de pressão no leito vazio (sem a presença das partículas inertes).

As variáveis utilizadas neste estudo foram o ângulo de base cônica (40° e 60° para o leito convencional e 38° para o leito diluído) e a altura do leito estático, $H_0 = 7$ e 14 cm. Foram utilizados, como material inerte partículas de Teflon[®] e esferas de vidro com diâmetro médio de 5,45 mm e 2,8 mm respectivamente. A seleção destas faixas operacionais foi realizada baseando-se em estudos da literatura, limitadas pelas especificações dos equipamentos existentes no Laboratório de Processos Farmacêuticos da FCFRP/USP.

4.3.6.3. Calibração dos Termopares

Inicialmente, construiu-se uma curva de calibração para os termopares a serem usados nos ensaios de evaporação.

Foram utilizados um aparelho de banho termostático TC-500 Brookfield com intervalo de temperatura de -10°C até 130°C e estabilidade de temperatura de

0,03°C, um termômetro de precisão 0,2°C, um termômetro digital Minipa APPA MT-520, e termopares conectados ao sistema de aquisição de dados, coletando dados durante 120 segundos, sendo 1 ponto por segundo.

O gráfico de calibração foi construído a partir do valor real ($\pm 0,5^{\circ}\text{C}$) medido no termômetro de precisão em função do valor obtido experimentalmente pelos termopares.

Foi feita uma análise de regressão linear onde se obteve uma equação de correlação para cada termopar.

Com estas equações, calibrou-se individualmente cada termopar no sistema de aquisição de dados, garantindo-se assim a confiabilidade dos dados obtidos, com o erro de medida de temperatura de $0,5^{\circ}\text{C}$.

4.3.6.4. Calibração das Temperaturas de Entrada (T_{ge}) e Saída (T_{gs}) no *Spray-dryer*

Para a garantia das medidas de temperatura fornecidas pelos sensores do equipamento *spray-dryer*, foram realizadas medidas de temperatura de entrada (T_{ge}) e de saída (T_{gs}) do gás de secagem com um termômetro digital calibrado ($\pm 0,5^{\circ}\text{C}$), inserindo um termopar na entrada da câmara de secagem, (TD_1) e um termopar na saída do ciclone, (TD_2).

Os dados foram obtidos para as temperaturas iniciando em 40°C com um incremento de 10°C até que se atingisse a temperatura de 250°C.

4.3.6.5. Determinação da Capacidade de Evaporação, $W_{\text{máx}}$, nos Secadores Leito de Jorro Convencional e Diluído

Inicialmente determinou-se a vazão máxima de alimentação de água no leito de jorro, de forma a se investigar sua capacidade máxima de evaporação. A análise dos resultados obtidos nessa etapa levou à definição da configuração do leito de jorro a ser usado nos ensaios de secagem.

Com os valores obtidos na curva característica do leito determinou-se a vazão de jorro mínimo (Q_{jm}), e com esta, estabeleceu-se a vazão de gás de jorro (Q) através da relação Q/Q_{jm} . A operação iniciou-se com a introdução de uma determinada carga de material inerte. O jorro se forma devido à injeção de ar na base do leito, numa vazão pré-definida.

Estabelecido o jorro, iniciou-se o aquecimento do ar até a temperatura de entrada do gás (T_{ge}) desejada. Atingida essa temperatura, fez-se medidas de temperatura de saída do gás (T_{gs}) em intervalos de tempos regulares, para se detectar o tempo em que o processo entrava em regime. Atingido o regime permanente, deu-se início à alimentação da água destilada, usada como líquido padrão para os ensaios de evaporação, à uma vazão pré-fixada, e esperou-se de 5 a 10 minutos para que o processo atingisse o regime estacionário. Efetuam-se as medidas da temperatura de

entrada do gás (T_{ge}), de saída do gás (T_{gs}), de bulbo seco (T_{bs}) e de bulbo úmido (T_{bu}) durante um período de 10 a 15 minutos.

Para o cálculo da umidade do ar, (Y_{ar}), utilizaram-se as medidas das temperaturas de bulbo seco e de bulbo úmido e o programa DRYPAK, desenvolvido por PAKOWSKI (1996), para a realização dos cálculos psicrométricos e de secagem. Utilizaram-se também as cartas psicrométricas para o cálculo da umidade de saturação do ar. Seguiu-se desta maneira até que se atingisse uma vazão em que a umidade relativa de saída do gás do leite atingisse um valor próximo da umidade de saturação do ar e/ou o leite ficasse instável.

A vazão em que se atingisse uma das duas condições foi considerada como sendo a vazão máxima de alimentação de água no equipamento. A seguir selecionou-se outra condição experimental e repetiu-se o procedimento descrito anteriormente.

O procedimento para a determinação da capacidade de evaporação pelo critério de saturação do leite foi adaptado de SPITZNER NETO (1997).

Os dados obtidos foram utilizados para:

- determinação do tempo em que o processo entrava em regime estacionário e,
- determinação da capacidade de evaporação (pelos critérios de saturação e instabilidade durante a operação).

As variáveis investigadas foram o tipo do material inerte, a altura do leito estático, H_0 , a relação entre a vazão de ar de jorro pela vazão correspondente à condição de jorro mínimo, Q/Q_{jm} , a temperatura de alimentação do gás de jorro, T_{ge} , e a configuração de leito. A Tabela 4.5 mostra as variáveis e os intervalos de valores utilizados.

Tabela 4.5 - Variáveis e intervalos de valores utilizados.

Equipamento	Material inerte	Variável	Faixa	Unid.
Leito de jorro Convencional (LC)	Vidro	H_0	7 a 14	cm
		γ	40 a 60	graus
	Teflon	T_{ge}	80 a 150	°C
		Q/Q_{jm}	1,40 e 1,85	-
Leito de jorro Diluído (JET)	Teflon	H_0	7 a 14	cm
		γ	38	graus
	Teflon	T_{ge}	80 a 150	°C
		Q/Q_{jm}	1,40 e 1,85	-

4.3.6.6. Determinação da Capacidade de Evaporação, $W_{máx}$, no *Spray-dryer*

A determinação da vazão máxima de alimentação de água, $W_{máx}$, no secador *spray-dryer*, foi realizada de forma a se investigar sua capacidade máxima de evaporação, dado importante para a escolha das faixas de operação para alimentação de suspensão durante os ensaios de secagem.

A operação iniciou-se com o estabelecimento da vazão do gás de secagem e seu aquecimento até a temperatura (T_{ge}) desejada. Atingida essa temperatura, fizeram-se as medidas da temperatura de saída do gás (T_{gs}) em intervalos de tempos

regulares, para se detectar o tempo em que o processo entrava em regime. Atingido o regime permanente, deu-se início à alimentação da água destilada, com uma vazão pré-fixada, e esperou-se de 5 a 10 minutos para que o processo atingisse o regime estacionário novamente. Efetuaram-se as medidas da temperatura de entrada do gás (T_{ge}), de saída do gás (T_{gs}), umidade relativa (UR%), ponto de orvalho (DP) e temperatura ambiente (T_{amb}) durante 10 a 15 minutos. Assim, a vazão de alimentação de água era aumentada e o procedimento repetido até a determinação da capacidade de evaporação.

4.3.7. Processo de Secagem dos Extratos

4.3.7.1. *Spray-dryer*

No *Spray-dryer* a operação tem início com a alimentação e aquecimento do gás de secagem. Atingida a temperatura desejada iniciou-se a alimentação do extrato concentrado à uma vazão pré-fixada e do ar de atomização. Após o início da alimentação do extrato na câmara de secagem, são efetuadas as medidas, em intervalos regulares, da temperatura de saída do gás, T_{gs} , para se obter o instante em que o processo entra em regime permanente (em torno de 15 minutos). Atingido o regime, inicia-se a retirada de amostra do produto seco durante aproximadamente 40 minutos. Essas amostras são necessárias para as análises físico-químicas a serem realizadas no produto da secagem (determinação de sua umidade, distribuição granulométrica e degradação térmica de compostos flavonóides presentes no extrato e outras).

Adjuvantes de secagem foram adicionados aos extratos concentrados de forma a se melhorar o desempenho da secagem e as características farmacotécnicas do produto obtido.

Durante o experimento também foram monitoradas a umidade e a temperatura do gás na entrada, na saída e no interior do sistema de forma a se analisar o desempenho do equipamento, através da eficiência térmica. A Tabela 4.6 apresenta as variáveis estudadas nos ensaios de secagem no *spray-dryer*.

Tabela 4.6 – Variáveis estudadas nos ensaios de secagem em *spray-dryer*.

Exp	T _{ge} (°C)	W _g (kg/s)	W _s /W _{máx} (%)	W _{máx} (g/min)
01	80	0,0118	15	6,23
02	80	0,0118	45	6,23
03	80	0,0118	75	6,23
04	80	0,0118	100	6,23
05	150	0,0118	15	20,40
06	150	0,0118	45	20,40
07	150	0,0118	75	20,40
08	150	0,0118	100	20,40
09	80	0,0227	15	7,15
10	80	0,0227	45	7,15
11	80	0,0227	75	7,15
12	80	0,0227	100	7,15
13	150	0,0227	15	20,37
14	150	0,0227	45	20,37
15	150	0,0227	75	20,37
16	150	0,0227	100	20,37

4.3.7.2. Secagem em Leito de Jorro

A operação iniciou-se com a introdução no equipamento de uma determinada carga de material inerte. O jorro se forma devido à injeção de ar na base do leito. Estabelecido o jorro tem início o aquecimento do ar até a temperatura desejada. Atingida essa temperatura, deu-se início à alimentação do extrato, à uma vazão pré-fixada, e do ar de atomização, repetindo-se o procedimento já descrito anteriormente.

Termopares foram introduzidos em determinadas regiões do leito (temperatura de entrada, temperatura de saída, temperatura anular, temperatura na região de jorro, temperatura da parede, temperatura do isolamento térmico, temperatura ambiente) com a finalidade de aquisição de dados de temperatura utilizados nos cálculos de eficiência térmica do processo.

Durante os ensaios de secagem foram feitas medidas de umidade relativa do ar com o auxílio de um termohigrômetro digital.

A Tabela 4.7 apresenta as variáveis estudadas nos ensaios de secagem no leito de jorro.

Tabela 4.7 – Variáveis investigadas nas secagens em leito de jorro.

Exp	Posição do Atomizador	T_{ge} (°C)	W_s/W_{máx} (%)	W_{máx} (g/min)
01	<i>Top spray</i>	80	15	40,31
02	<i>Bottom spray</i>	80	15	40,31
03	<i>Top spray</i>	80	45	40,31
04	<i>Bottom spray</i>	80	45	40,31
05	<i>Top spray</i>	80	75	40,31
06	<i>Bottom spray</i>	80	75	40,31
07	<i>Top spray</i>	80	100	40,31
08	<i>Bottom spray</i>	80	100	40,31
09	<i>Top spray</i>	150	15	70,05
10	<i>Bottom spray</i>	150	15	70,05
11	<i>Top spray</i>	150	45	70,05
12	<i>Bottom spray</i>	150	45	70,05
13	<i>Top spray</i>	150	75	70,05
14	<i>Bottom spray</i>	150	75	70,05
15	<i>Top spray</i>	150	100	70,05
16	<i>Bottom spray</i>	150	100	70,05

4.3.8. Análise Comparativa entre os Diferentes Secadores

Para a comparação da eficiência do processo em desenvolvimento (leito de jorro) com o processo em *spray-dryer*, adotou-se os seguintes parâmetros:

$$\text{- Taxa de evaporação volumétrica (Ev)} = \frac{\text{massa de água evaporada}}{(\text{volume do equipamento}) \cdot (\text{tempo})}; \text{ [kg/m}^3\text{.s]} \quad (4.10)$$

$$\text{- A razão entre a massa de ar usada pela massa de água evaporada;} \quad \text{[kg/kg]} \quad (4.11)$$

$$\text{- Eficiência energética} = \frac{\text{calor utilizado na secagem}}{\text{calor total fornecido}}; \quad \text{[-]} \quad (4.12)$$

$$\text{- Produtividade do processo} = \frac{\text{energia transferida ao sistema}}{\text{massa de água evaporada}}; \quad \text{[J/kg]} \quad (4.13)$$

Os três primeiros critérios foram usados por MARKOWSKI (1993) na comparação de resultados da secagem de materiais biológicos em leito de jorro e em *spray-dryer*, enquanto que ZÜLKE (1988) adotou os critérios de eficiência energética e de produtividade em um estudo comparativo de algumas configurações de leito de jorro.

- **Recuperação do Produto**

A taxa de recuperação do produto ou o rendimento do processo foi calculada através do percentual entre a massa de pó total coletada e a massa de sólidos alimentada no equipamento.

A seguinte equação foi obtida nessa determinação:

$$R(\%) = \frac{M_c \cdot (1 - X_p)}{W_s \cdot C_s \cdot \theta} \times 100 \quad (4.14)$$

onde:

M_c = massa coletada (g);

X_p = umidade do produto (g);

W_s = vazão de suspensão alimentada (g);

C_s = concentração de sólidos totais (g), e

θ = tempo de processo (min).

- Acúmulo do Produto no Leito

O acúmulo do produto nas partículas inertes e paredes da câmara de secagem foi determinado pesando-se as partículas inertes antes e após cada procedimento de secagem e pela avaliação interna das paredes da câmara de secagem e ciclone do secador, sendo acrescida na massa final dos inertes a massa aderida nas paredes da câmara de secagem.

A seguinte equação foi obtida nessa determinação:

$$Ac(\%) = \frac{(M_{pf} - M_{pi}) \cdot (1 - X_p)}{W_s \cdot C_s \cdot \theta} \times 100 \quad (4.15)$$

onde:

M_{pi} = massa partículas inertes inicial (g);

M_{pf} = massa partículas inertes final (g);

X_p = umidade do produto (g);

W_s = vazão de suspensão alimentada (g);

C_s = concentração de sólidos totais (g), e

θ = tempo de processo (min).

- Elutriação do Produto

A elutriação do produto é causada devido às baixas taxas de recolhimento do pó pelo ciclone, sendo este arrastado junto ao gás efluente do sistema.

A seguinte equação foi obtida nessa determinação:

$$E(\%) = 100 \left(1 - \frac{[Mc - (Mpf - Mpi)] \cdot (1 - Xp)}{W_s \cdot C_s \cdot \theta} \right) \quad (4.16)$$

onde:

E = taxa de elutriação do produto (%);

Mc = massa recuperadas (g_{bs});

Mpi = massa partículas inertes inicial (g);

Mpf = massa partículas inertes final (g);

Xp = umidade do produto (g);

W_s = vazão de suspensão alimentada (g);

C_s = concentração de sólidos totais (g), e

θ = Tempo de processo (min).

O produto seco obtido foi avaliado quanto à sua granulometria, umidade residual, quanto a forma das partículas, concentração de princípios ativos e características farmacotécnicas.

4.3.9. Variáveis e Condições Operacionais Analisadas nos Ensaio de Secagem

As variáveis estudadas nos ensaios de secagem foram a vazão da massa de extrato alimentada ao sistema, $W_s/W_{máx}$, posição do bico atomizador (*top spray* e *bottom spray*) e a temperatura de entrada do gás de secagem, T_{ge} . A vazão da massa de ar de atomização, Q_{at} , foi mantida em 15 l/min à pressão de 1,5 kgf/cm².

4.3.10. Seleção dos Adjuvantes de Secagem

Na indústria farmacêutica o uso adequado de adjuvantes tecnológicos durante a secagem representa um importante passo para a garantia da estabilidade e qualidade de extratos vegetais. Isso se dá devido ao fato de que os adjuvantes podem mudar e conseqüentemente influenciar na biodisponibilidade de produtos.

Os adjuvantes de secagem devem caracterizar-se por sua inércia química, inocuidade e termoestabilidade (TEIXEIRA, 1996).

O emprego de adjuvantes tecnológicos com o amido, a celulose microcristalina, a β -ciclodextrina, o dióxido de silício coloidal, etil-celulose e gelatina foram avaliados por TEIXEIRA (1996). No entanto, o seu emprego resultou na obtenção de produtos com baixíssimos rendimentos devido principalmente a aderência do extrato nas paredes da câmara de secagem. Uma exceção foi observada nos produtos obtidos a partir do dióxido de silício coloidal como já relatado em

outros trabalhos (BASSANI, 1990; PETROVICK *et al*, 1991; SENNA, 1993; SENNA *et al*, 1997; CORDEIRO, 2000; RUNHA *et al*, 2001).

Com base nos trabalhos analisados, optou-se pela escolha do dióxido de silício coloidal como adjuvante para os estudos de secagem. Porém, fez-se necessária uma avaliação prévia das proporções a serem utilizadas.

As proporções de adjuvante em relação ao teor de sólidos foram estabelecidas através de um simples teste, onde amostras de 5g de extrato foram acrescidas de dióxido de silício coloidal nas proporções de 0, 20, 40, 60, 80, 100% em placas de Petri e posteriormente levadas a estufa com circulação de ar para sua secagem. Foram considerados como critérios os aspectos visuais e sensoriais do produto obtido.

4.3.11. Caracterização dos Extratos Secos Obtidos

4.3.11.1. Determinação da Umidade Residual (base seca)

A umidade do produto seco foi determinada pelo método da estufa (utilizando uma estufa de convecção forçada, à temperatura de 102 ± 1 °C, até atingir massa constante), colocando-se uma massa determinada do produto em uma placa de Petri, verificando-se o teor de umidade através da seguinte relação:

$$X_p = \frac{P_a - P_s}{P_s} \times 100 \quad (4.17)$$

onde:

X_p = umidade do produto (% , m/m);

P_a = peso da amostra antes da dessecação (g), e

P_s = peso da amostra após a dessecação (g).

Os resultados foram obtidos a partir dos valores médios de três determinações.

4.3.11.2. Determinação do Teor de Flavonóides Totais

Para a determinação do teor de flavonóides nos extratos secos, amostras de 100mg foram pesadas e transferidas para balão de fundo redondo e o teor de flavonóides totais foi determinado segundo a metodologia apresentada em 4.3.1.3.

4.3.11.3. Análise Granulométrica

A distribuição granulométrica do produto seco foi determinada, dispersando-se uma amostra do pó em uma lâmina de vidro e obtendo-se imagens com a ajuda de um microscópio óptico (Olympus® – modelo BX60MIV). As fotos obtidas foram analisadas por um Sistema de Análise de Imagens (Image Pro-Plus®, 1999).

4.3.11.4. Análise das Partículas por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A morfologia das partículas foi observada através de microscopia eletrônica de varredura. As amostras foram dispostas sobre suporte e cobertas com um filme de ouro. As fotomicrografias foram realizadas com um aumento de 1000 e 3000 vezes.

4.3.11.5. Picnometria de Hélio (Determinação da Densidade Real)

A densidade real dos extratos secos foram obtidas com o auxílio de um picnômetro à hélio, modelo AccuPic 1330 Micromeritics.

4.3.11.6. Determinação da Densidade Bruta e de Compactação (PRISTA, 1995)

Dez gramas dos extratos secos foram pesados, separadamente, e transferidos para proveta de 50 ml para medida do volume ocupado pelo pó e determinação de sua densidade bruta. A densidade de compactação foi determinada em triplicata. O pó contido na proveta foi submetido a 1250 quedas. O ensaio foi repetido até que a diferença entre duas leituras subseqüentes fosse inferior a 2 ml.

4.3.11.7. Determinação do Fator de Hausner (PRISTA, 1995)

O fator de Hausner (FH) foi determinado através do quociente entre as densidades de compactação e bruta dos extratos secos, conforme equação 4.18:

$$FH = \frac{\rho_c}{\rho_b} \quad (4.18)$$

onde:

ρ_c = densidade de compactação (g/ml), e

ρ_b = densidade bruta (g/ml).

4.3.11.8. Determinação do Índice de Compressibilidade (PRISTA, 1995)

O índice de compressibilidade (IC) foi determinado segundo equação 4.19:

$$IC = \frac{\rho_c - \rho_b}{\rho_c} \times 100 \quad (4.19)$$

onde:

ρ_c = densidade de compactação (g/ml), e

ρ_b = densidade bruta (g/ml).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Caracterização da Matéria-Prima Vegetal

5.1.1. Perda por Dessecação

O teor de umidade das matérias-primas vegetais é um parâmetro físico-químico que fornece informações sobre as condições de coleta e armazenamento do vegetal e, é importante para garantia da estabilidade dos constituintes presentes na matéria-prima. Teores excessivos de água nas matérias-primas favorece a proliferação microbiana e a hidrólise de constituintes ativos. Os teores de umidade residual em base seca (%m/m) determinados para a droga vegetal ficaram entre $7,8\% \pm 0,6$ (Ely Martins) e $9,5\% \pm 0,3$ (Sítio Santa Rosa), dentro dos limites preconizados para matérias primas vegetais, de 8 a 14%.

5.1.2. Determinação do Teor de Extrativos

O teor de extrativos foi utilizado neste trabalho para a determinação do teor de sólidos e do teor de flavonóides teóricos da planta, os quais foram comparados aos valores encontrados experimentalmente. Os valores experimentais do teor de extrativos da *Bauhinia forficata* em solventes aquoso e hidroalcoólico estão apresentados na Tabela 5.1.

Tabela 5.1 – Resultados experimentais do teor de extrativos da *Bauhinia forficata*.

Extrato	Teor de Extrativos	DP
	(%)	(%)
Extrato Aquoso de <i>Bauhinia forficata</i> (adquirida da Ely Martins S/A)	20,1	0,07
Extrato Hidroalcoólico de <i>Bauhinia forficata</i> (adquirida da Ely Martins S/A)	27,1	0,01
Extrato Aquoso de <i>Bauhinia forficata</i> (adquirida do Sítio Santa Rosa – Jundiaí/SP)	21,4	0,01
Extrato Hidroalcoólico de <i>Bauhinia forficata</i> (adquirida do Sítio Santa Rosa – Jundiaí/SP)	26,7	0,05

Através dos valores mostrados na tabela 5.1 pode-se observar que os resultados obtidos para as amostras de matéria-prima dos dois fornecedores apresentam-se similares, indicando com isso a possibilidade de reprodutibilidade dos dados experimentais apresentados.

5.1.3. Determinação do Teor de Flavonóides Totais

Os flavonóides são compostos fenólicos amplamente distribuídos no reino vegetal, sendo muito utilizados como marcadores em estudos quimiotaxonômicos e como substâncias de referência para o controle de qualidade de fitofarmacêuticos (PETRY *et al*, 2001).

Os métodos espectrofotométricos, baseados na formação de um complexo com cloreto de alumínio, são os procedimentos analíticos comumente empregados para a determinação da concentração de flavonóides em drogas vegetais.

A reação do cloreto de alumínio com os grupos hidroxil livres dos flavonóides e sua influência no espectro de UV-visível, tem sido relacionada a

diferentes tipos de flavonóides, sendo o deslocamento máximo do comprimento de onda e o efeito hipercrômico associados com a estrutura modelo e números de hidroxilas.

A determinação do teor de flavonóides tanto para a solução extrativa quanto para o extrato seco inicialmente foi avaliada pela metodologia descrita por CORDEIRO (2000), com algumas modificações visando sua adequação à planta utilizada nesse estudo.

Essa metodologia foi aplicada com sucesso, em pesquisas já desenvolvidas no laboratório onde está sendo realizado o trabalho (CORDEIRO, 2000; RUNHA, 2000; BOTT, 2001 e RUNHA *et al*, 2001). Porém, após vários ensaios, não foi possível a evidenciação de picos que indicassem a presença de flavonóides nos espectros obtidos. Face a isso, buscou-se uma metodologia alternativa para a quantificação dos flavonóides presentes nos extratos.

A metodologia proposta em substituição à apresentada por CORDEIRO (2000) trata-se de um método oficial para determinação espectrofotométrica de flavonóides descrita em diversos trabalhos da literatura (Farmacopéia Helvética, 1987; TEIXEIRA, 1996; KULEVANOVA *et al*, 2000; NUUTILA *et al*, 2002; LINCHIN *et al*, 2000). O procedimento inclui uma prévia hidrólise dos glicosídeos com ácido clorídrico e acetona sob refluxo, seguida da extração dos flavonóides totais com acetato de etila e desenvolvimento da coloração pela adição de solução de cloreto de alumínio e solução metanólica de ácido acético. As absorbâncias são posteriormente mensuradas em comprimento de onda de 425nm.

A metodologia descrita mostrou-se adequada para a avaliação do teor de flavonóides nos extratos, sendo os resultados obtidos reprodutíveis em ensaios realizados com a mesma amostra em dias diferentes.

Adaptações foram efetuadas nesta metodologia visando torná-la mais eficiente em relação ao tempo de análise.

No método original a extração com acetato de etila é realizada em funil de separação o que torna o método demasiadamente demorado, sendo proposta nesse trabalho a separação em centrífuga. Várias extrações com amostras enriquecidas com quercetina foram realizadas comparando-se o método original com a adaptação proposta. Observou-se que os valores encontrados tanto nos ensaios realizados no funil de separação quanto na centrífuga se mostraram similares, sendo os resultados obtidos na centrífuga ligeiramente superiores aos obtidos no funil de separação, mostrando-se reprodutíveis. Também observou-se que o método com a centrífuga detectou maior percentual da quercetina adicionada ao extrato original, um indicativo da precisão do método. Ao realizar o procedimento com uma solução de quercetina à 1,0 mg/ml pelo método da centrífuga, o valor obtido foi de 1,10 mg/mL confirmando a validade da metodologia.

A Tabela 5.2 mostra os valores experimentais e teóricos encontrados para o teste comparativo entre os métodos de separação analisados.

Tabela 5.2 - Valores experimentais e teóricos encontrados para os testes comparativos entre a separação realizada em centrífuga e em funil de separação.

Amostras	TF _{Experimental} (mg por massa de extrato)	TF _{Teórico} (mg por massa de extrato)
Extrato (centrífuga)	1,94	1,94
Extrato + 2 mg quercetina (centrífuga)	3,21	3,94
Extrato (balão)	1,49	1,49
Extrato + 2 mg quercetina (balão)	2,17	3,49

A caracterização química dos extratos foi realizada através da determinação da concentração de flavonóides totais expressos como quercetina. Para isso, foi construída uma curva padrão de quercetina. Essa curva foi utilizada para a determinação do teor de flavonóides totais nas soluções extrativas e extratos secos.

Foi preparada uma solução padrão de quercetina em metanol de forma que esta apresentasse uma concentração final de 1 mg/ml. Tomou-se alíquotas de 0,25; 0,50; 1,0; 1,5 e 2,0 ml desta solução e diluiu-se cada uma destas frações até 2 ml com acetato de etila. A estas soluções foi acrescentado uma solução de cloreto de alumínio (SR), sendo o volume completado para 25 ml com solução metanólica de ácido acético (SR). Após 30 minutos, as absorbâncias foram medidas a 425 nm. A preparação das amostras foi realizada em triplicata.

As Figuras 5.1 e 5.2 mostram, respectivamente, os espectros obtidos e o gráfico da curva padrão.

Figura 5.1 – Espectros obtidos a partir de concentrações de 0,0025; 0,0050; 0,0100; 0,0150 e 0,0200mg/ml de quercetina respectivamente do inferior para o superior.

Figura 5.2 – Curva padrão de quercetina.

Com os dados, foi obtida a seguinte equação:

$$A = 61,17 * C \quad (5.1)$$

onde:

A = absorvância medida (UA), e

C = concentração (mg/ml).

A curva padrão apresentou um coeficiente de regressão linear de 0,99942 e um desvio padrão de 0,01427.

O teor de flavonóides totais da matéria prima vegetal está apresentado na Tabela 5.3.

Tabela 5.3 – Teor de flavonóides totais das folhas de *Bauhinia forficata* Link.

Matéria prima vegetal	Teor de flavonóides (%, m/m) $\pm$ DP
<i>B. forficata</i> (Ely Martins)	1,88 $\pm$ 0,02
<i>B. forficata</i> (Sítio S ^{ta} Rosa)	1,63 $\pm$ 0,2

5.2. Definição da Metodologia Extrativa

Os procedimentos investigados e condições experimentais utilizados na definição do método extrativo estão descritos no item 4.3.2. A Tabela 5.4 apresenta os resultados do teor de flavonóides totais, o teor de sólidos e o rendimento da extração obtidos para os diferentes métodos de extração e condições experimentais utilizadas.

A partir dos resultados expressos na tabela 5.4, pode-se concluir que a extração com agitação e aquecimento apresentou os melhores resultados frente aos demais métodos estudados, sendo obtidos extratos com concentração de flavonóides e teor de sólidos no mínimo, superiores a 50% e a 100%, respectivamente. Face a essa observação, decidiu-se pela utilização do extrator encamisado como sistema de extração. Diferentes condições de extração foram investigadas visando-se a otimização das condições de preparação dos extratos utilizados nos ensaios de secagem.

5.3. Desenvolvimento e Otimização do Processo Extrativo

Após o desenvolvimento do método de análise para quantificar o teor de flavonóides totais e a definição do método extrativo a ser empregado, diferentes condições de extração foram analisadas de acordo com o planejamento experimental estatístico tipo Box-Behnken, visando à otimização das condições de extração. Os objetivos dessa otimização foi a determinação da condição onde fossem máximos os valores de teor de flavonóides (TF) e a concentração de sólidos (C_s) na solução extrativa. A Tabela 5.5 apresenta o planejamento experimental utilizado, juntamente com os dados experimentais obtidos.

Tabela 5.4 - Resultados teóricos e experimentais encontrados nos diferentes métodos de extração analisados.

Método de Extração	Tempo	% Flavonóides por Massa extrato (TF)		Teor de sólidos (Cs) %		Rendimento (%)	
		teórica	exp.	teórica	exp.	TF	C _s
Reator encamisado com controle de agitação e aquecimento (30°C)	1 hora	0,28	0,20	4,11	4,07	71,43	99,03
	2 horas	0,28	0,23	4,11	4,91	82,14	119,05
	4 horas	0,28	0,20	4,11	3,11	71,43	75,67
	6 horas	0,28	0,20	4,11	3,34	71,43	81,27
Reator encamisado com controle de agitação e aquecimento (60°C)	1 hora	0,28	0,21	4,11	3,21	75,00	78,10
	2 horas	0,28	0,21	4,11	2,47	75,00	60,10
	4 horas	0,28	0,22	4,11	2,10	78,57	51,10
	6 horas	0,28	0,22	4,11	3,04	78,57	73,97
Maceração com esporádica agitação	24 horas	0,33	0,10	4,80	1,22	30,30	25,42
	72 horas	0,33	0,08	4,80	2,40	24,24	50,00
	120 horas	0,33	0,09	4,80	1,70	27,27	35,42
	168 horas	0,33	0,10	4,80	1,19	30,30	24,79
Sonificação com frequência de 40 kHz	0,5 horas*	0,33	0,07	4,80	1,33	21,21	27,71
	1,0 horas*	0,33	0,08	4,80	2,35	24,24	48,96
	1,5 horas*	0,33	0,09	4,80	2,01	27,27	41,67
	2,0 horas*	0,33	0,09	4,80	1,72	27,27	35,83

* Em ciclos de 20 minutos de vibrações e 10 minutos de descanso

Tabela 5.5 - Planejamento experimental e resultados obtidos para a determinação da melhor condição de extração.

EXP	VARIÁVEIS				RESULTADOS	
	T (°C)	m _w /m _{et} (g/g)	m _{pl} /m _{sol} (g/g)	ρ (g/cm ³)	TF (% g _{flav} /g _{sol})	C _s (g/g _{ext})
1	-1	-1	0	1,00	1,33 ±0,07	0,017 ±0,001
2	1	-1	0	1,00	2,55 ±0,15	0,021 ±0,005
3	-1	1	0	0,80	7,71 ±0,17	0,012 ±0,004
4	1	1	0	0,81	6,92 ±0,88	0,018 ±0,006
5	-1	0	1	0,89	5,19 ±0,06	0,036 ±0,012
6	1	0	1	0,89	6,39 ±0,77	0,033 ±0,006
7	-1	0	-1	0,89	5,38 ±0,12	0,018 ±0,004
8	1	0	-1	0,88	5,64 ±0,06	0,022 ±0,006
9	0	-1	1	1,01	1,67 ±0,10	0,027 ±0,009
10	0	1	1	0,80	9,32 ±0,40	0,016 ±0,005
11	0	-1	-1	1,00	2,37 ±0,15	0,011 ±0,006
12	0	1	-1	0,81	6,17 ±0,37	0,013 ±0,007
13	0	0	0	0,89	5,29 ±0,04	0,029 ±0,006
14	0	0	0	0,89	5,58 ±0,04	0,032 ±0,007
15	0	0	0	0,89	5,86 ±0,18	0,025 ±0,004

Uma análise de variância foi realizada para os dados experimentais apresentados na tabela 5.5, visando identificar as variáveis que produzem influência significativa nos parâmetros em estudo. As Tabelas 5.6 e 5.7 apresentam os resultados dessa análise.

Tabela 5.6 - Análise de variância realizada para os resultados do planejamento experimental referentes ao teor de flavonóides totais.

VARIÁVEL	SOMA DOS QUADRADOS	GRAUS DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F _{CALC}
T	0,477	2	0,238	1,489
T_(L)	0,447	1	0,447	2,781
T_(Q)	0,030	1	0,030	0,190
m_{pl}/m_{sol}	1,232	2	0,616	3,836
m_{pl}/m_{sol} (L)	1,133	1	1,133	7,053 ⁺
m_{pl}/m_{sol} (Q)	0,100	1	0,100	0,620
m_w/m_{et}	64,325	2	32,163	200,305 [*]
m_w/m_{et} (L)	61,605	1	61,605	383,668 [*]
m_w/m_{et} (Q)	2,720	1	2,720	16,941 [*]
(T x m_w/m_{et}) (L)	1,010	1	1,010	6,290 ⁺⁺
(T x m_{pl}/m_{sol}) (L)	0,221	1	0,221	1,376
(m_w/m_{et} x m_{pl}/m_{sol}) (L)	3,706	1	3,706	23,078 [*]
Erro	0,803	5	0,161	-

* o termo é significativo ($\alpha = 0,01$)

+ o termo é significativo ($\alpha = 0,05$)

++ o termo é significativo ($\alpha = 0,10$)

(Q) efeito quadrático

(L) efeito linear

Através da Tabela 5.6 podemos verificar que as variáveis que apresentaram significância para o teor de flavonóides foram as razões m_{pl}/m_{sol} (efeito linear) e, a razão m_w/m_{et} (efeito linear e quadrático). Também foram observados efeitos de interação entre as variáveis m_{pl}/m_{sol} e m_w/m_{et} e com menor significância ($\alpha = 0,10$), a interação entre a temperatura de extração e a razão m_w/m_{et}, ambos efeitos lineares.

Na Tabela 5.7 pode-se observar que as variáveis que apresentaram significância para a concentração de sólidos foram a razão m_{pl}/m_{sol} (efeito linear) e a relação m_w/m_{et} (efeito quadrático). Também foram observados efeitos de interação entre as variáveis m_{pl}/m_{sol} e m_w/m_{et} e com menor significância ($\alpha = 0,10$), a interação entre a temperatura de extração e a razão m_w/m_{et} .

Tabela 5.7 - Resultados da análise de variância realizada para o teor de sólidos.

VARIÁVEL	SOMA DOS QUADRADOS	GRAUS DE LIBERDADE	QUADRADO MÉDIO	F _{CALC}
T	0,000015	2	0,000008	0,737
T _(L)	0,000014	1	0,000014	1,394
T _(Q)	0,000001	1	0,000001	0,079
m_{pl}/m_{sol}	0,000300	2	0,000150	14,608*
m_{pl}/m_{sol} (L)	0,000295	1	0,000295	28,773*
m_{pl}/m_{sol} (Q)	0,000005	1	0,000005	0,442
m_w/m_{et}	0,000480	2	0,000240	23,420*
m_w/m_{et} (L)	0,000032	1	0,000032	3,167
m_w/m_{et} (Q)	0,000448	1	0,000448	43,672*
(T x m_w/m_{et}) (L)	0,000000	1	0,000000	0,038
(T x m_{pl}/m_{sol}) (L)	0,000014	1	0,000014	1,368
(m_w/m_{et} x m_{pl}/m_{sol}) (L)	0,000038	1	0,000038	3,720
Erro	0,000051	5	0,000010	-

* o termo é significativo ($\alpha = 0,01$)

(Q) efeito quadrático

(L) efeito linear

Um modelo polinomial de segunda ordem relacionando o teor de flavonóides totais expressos como quercetina com as variáveis analisadas temperatura, m_w/m_{et} e m_{pl}/m_{sol} foi ajustado para que o processo de extração fosse otimizado. Considerando

somente os termos significativos à $\alpha \leq 0,05$ obteve-se a seguinte equação, que apresentou um coeficiente de correlação superior a 0,98 (variáveis codificadas):

$$TF = 5,62 + 2,77 \cdot \frac{m_w}{m_{et}} - 0,86 \cdot \left(\frac{m_w}{m_{et}} \right)^2 + 0,38 \cdot \frac{m_{pl}}{m_{sol}} + 0,96 \cdot \frac{m_w}{m_{et}} \cdot \frac{m_{pl}}{m_{sol}} \quad (5.2)$$

A equação ajustada foi empregada para a seleção das condições empregadas na etapa de preparação do extrato utilizado nos ensaios de secagem. A Figura 5.3 mostra a superfície de resposta obtida, juntamente com os resultados experimentais, onde observa-se a ótima concordância entre os resultados experimentais e o modelo ajustado. O teor de flavonóides totais na solução extrativa aumenta com o incremento da polaridade do sistema solvente usado para a extração, sendo que a condição usando-se etanol puro forneceu um maior teor de flavonóides. A razão massa de planta por massa de solvente (m_{pl}/m_{sol}) que se mostrou mais eficiente foi a 0,20 ou 1:5.

Figura 5.3 – Superfície de resposta obtida para o teor de flavonóides totais (TF_{cs}) em função da razão entre a massa de planta e massa de solvente (m_{pl}/m_{sol}) e da razão entre a massa de água e a massa de etanol (m_w/m_{et}).

O mesmo tratamento foi realizado para os resultados experimentais da concentração de sólidos.

Considerando somente os termos significantes ($\alpha \leq 0,01$), o modelo adquiriu a seguinte forma, que apresentou um coeficiente de regressão superior a 0,90:

$$C_s = 0,028 - 0,011 \cdot \left(\frac{m_w}{m_{et}} \right)^2 + 0,006 \cdot \frac{m_{pl}}{m_{sol}} \quad (5.3)$$

A equação ajustada foi empregada para a seleção das condições usadas na etapa de preparação da solução extrativa usada nos ensaios de secagem. A Figura 5.4 mostra a superfície de resposta obtida plotando-se o modelo ajustado. Nessa figura pode-se observar que o teor de sólidos na solução extrativa se mostrou maior quando o sistema solvente é hidroalcoólico, chegando a um valor máximo de 0,036g/g de extrato.

Figura 5.4 – Superfície de resposta obtida para a concentração de sólidos (C_s) em função da razão entre a massa de planta e massa de solvente (m_{pl}/m_{sol}) e da razão entre a massa de água e massa de etanol (m_w/m_{et}).

- Determinação das Condições Ótimas de Extração (Análise Multi-Resposta)

A determinação das condições ótimas para a preparação das soluções extrativas foi realizada através da técnica de análise multi-resposta, seguindo o algoritmo proposto por DERRINGER e SUICH (1980). Nessa abordagem, cada função resposta é transformada em uma função denominada de “desejabilidade”, g_i , compreendida no intervalo 0 e 1. Essa transformação depende de um julgamento (subjetivo) da importância do valor correspondente da resposta. A ponderação entre as “desejabilidades” é obtida através de sua média geométrica.

Suponha que cada uma das k variáveis resposta está relacionada às p variáveis independentes por uma relação funcional do tipo:

$$Y_i = f_i(X_1, X_2, X_3, \dots, X_p) + \epsilon_i \quad (5.4)$$

$$i=1, 2, \dots, k$$

onde, f_i representa a relação funcional entre Y_i e $X_1, X_2, X_3, \dots, X_p$, a menos de um termo ϵ_{ij} . Em geral assume-se que a esperança do erro aleatório é igual a zero ($E(\epsilon_{ij})=0$), para cada i . Dessa forma, as respostas esperadas, η_i , podem ser relacionadas às p variáveis independentes por:

$$Y_i = f_i(X_1, X_2, X_3, \dots, X_p) \quad (5.5)$$

com $i=1, 2, \dots, k$

Em geral a função f_i é desconhecida. O procedimento normalmente empregado é obter uma estimativa dessa função por técnicas de planejamento experimental e análise de regressão, empregadas nesse trabalho (Equações 5.4 e 5.5).

A função “desejabilidade” envolve a transformação de cada variável resposta ajustada, Y_i , a um valor entre 0 e 1. As funções g_i individuais são então combinadas usando a média geométrica.

$$G=(g_1 \cdot g_2 \cdot \dots \cdot g_k)^{1/k} \quad (5.6)$$

Esse valor único de G fornece a desejabilidade global das respostas combinadas. Esse valor G , também está compreendido no intervalo $[0,1]$, e aumentarão à medida que o balanceamento entre as respostas se tornem mais otimizadas. A função G torna-se nula se qualquer g_i for igual à zero, ou seja, se qualquer resposta for inaceitável.

Em essência, a função “desejabilidade” condensa uma otimização de várias respostas em um problema com uma única função resposta (G), que pode ser maximizada ou minimizada com técnicas de análise univariada.

No presente estudo, como desejamos que g_i aumente proporcionalmente à Y_i .

A seguinte transformação foi usada:

$$g_i = \begin{cases} 0 & \hat{Y}_i \leq Y_{i*} \\ \left[\frac{\hat{Y}_i - Y_{i*}}{Y_i^* - Y_{i*}} \right]^r & Y_{i*} < \hat{Y}_i < Y_i^* \\ 1 & \hat{Y}_i \geq Y_i^* \end{cases} \quad (5.7)$$

O valor de Y_{i*} , fornece o mínimo valor aceitável de $\hat{Y}_i$, e é definido pelo experimentador. O experimentador especifica este valor de Y_{i*} , sabendo-se que cada valor de $\hat{Y}_i$ menor que o especificado resultará em um resultado indesejável. O valor de Y_i^* fornece o máximo valor de $\hat{Y}_i$, sendo que qualquer valor mais elevado não causará grande influência no processo. O valor de r usado na transformação deve ser especificado pelo experimentador. Um elevado valor de r deve ser empregado se estamos interessados que a função “desejabilidade” aumente rapidamente, ou seja, estamos interessados em valores $\hat{Y}_i$ consideravelmente maiores que Y_{i*} . No caso em que isso não seja tão importante, pequenos valores de r podem ser utilizados. Nesse trabalho utilizou-se um r igual a 10, $i=2$ (2 respostas), o valor mínimo e máximo foi de 6 (Y_{1*}) e de 9,7 (Y_1^*) para o teor de flavonóides, e de 0,025 (Y_{2*}) e de 0,037 (Y_1^*) para a concentração de sólidos. Após as transformações a seguinte função “desejabilidade” global foi obtida:

$$G = \sqrt[10]{\frac{0,028 - 0,011 \cdot \left(\frac{m_w}{m_{et}}\right)^2 + 0,006 \cdot \frac{m_{pl}}{m_{sol}} - 0,025}{0,012}} \times \sqrt[10]{\frac{5,619 + 2,775 \cdot \frac{m_w}{m_{et}} - 0,864 \cdot \left(\frac{m_w}{m_{et}}\right)^2 + 0,376 \cdot \frac{m_{pl}}{m_{sol}} + 0,963 \cdot \frac{m_w}{m_{et}} \cdot \frac{m_{pl}}{m_{sol}} - 6,0}{3,7}} \quad (5.8)$$

A determinação do ponto de máximo da função G foi realizada com o auxílio do *software* Mathcad 8.0, que levou à determinação de uma região de máximo valor para as condições ótimas de preparação das soluções extrativas segundo os modelos ajustados: razão massa de água pela massa de etanol de 0,498 (aproximadamente álcool a 83 %, m/m); razão massa planta pela massa de solvente de 0,2; tempo de extração de 1 hora, sendo a temperatura fixada a 50° devido a sua pouca influência na análise.

A Figura 5.5 mostra a superfície de resposta obtida pela multiplicação entre o teor de flavonóides (TF_{Cs}) e teor de sólidos (C_s) em função da razão entre a massa de planta e massa de solvente (m_{pl}/m_{sol}) e da razão entre a massa de água e massa de etanol (m_w/m_{et}). Observando a figura podemos notar a existência de uma região de máximo valor (valor ideal), onde os pontos ajustados pelo modelo apresentam maior teor de sólidos e de flavonóides, que corresponde à região encontrada nos estudos de otimização.

A condição adotada para a realização dos ensaios de secagem não foi a condição máxima encontrada devido a algumas restrições. O álcool em concentrações relativamente elevadas dissolve muito bem componentes da planta que apresentam interesse farmacológico, como é o caso dos flavonóides, taninos, alcalóides entre outros. Entretanto, reduz a extração de compostos polares, que também podem ter alguma atividade.

Figura 5.5 – Superfície de resposta obtida pela multiplicação entre o teor de flavonóides (TF_{Cs}) e concentração de sólidos (C_s) em função da razão entre a massa de planta e massa de solvente (m_{pl}/m_{sol}) e da razão entre a massa de água e massa de etanol (m_w/m_{et}).

Por outro lado, a adição de água acarreta um aumento na extração de compostos polares, levando a um extrato com maior teor de sólidos. Esse fato implicaria na diminuição significativa da energia utilizada para a evaporação do líquido excedente além de manter as condições operacionais dos secadores em estudo dentro da faixa de segurança (menor concentração de etanol).

Face a isso adotou-se a condição extrativa correspondente a m_{pl}/m_{sol} de 0,2; m_w/m_{et} de 0,039 (aproximadamente álcool 70° GL); tempo de extração de 1 hora, sendo a temperatura de extração fixada em 50°C, onde é máximo o teor de sólidos, permanecendo o teor de flavonóides dentro da faixa pré-estabelecida. Pretende-se com estas condições, a extração de substâncias de diferentes polaridades, o que seria interessante pois ainda não é descrito em monografias quais substâncias constituintes da *Bauhinia forficata* são as responsáveis por sua ação terapêutica.

Após a determinação da melhor condição para a preparação da solução extrativa deu-se início aos ensaios de secagem. Inicialmente realizou-se uma caracterização fluidodinâmica dos secadores, de forma a selecionar as condições operacionais a serem empregadas nesses estudos.

5.3.1. Caracterização da Solução Extrativa

A solução extrativa foi caracterizada através da determinação da densidade, do teor de sólidos e do teor de flavonóides totais. Estes resultados estão apresentados na Tabela 5.8.

Tabela 5.8 – Resultado da caracterização da solução extrativa de *Bauhinia forficata*.

Ensaio de Caracterização	Resultados	Desvio Padrão
Densidade (g/cm ³)	0,96	±0,009
Teor de sólidos (g/g)	2,66	±0,02
Teor de flavonóides (%)	11,92	±0,005

5.4. Preparação do Extrato Concentrado

O extrato concentrado foi caracterizado através da determinação da densidade, do teor de sólidos e teor de flavonóides totais. Estes resultados estão apresentados na Tabela 5.9.

Tabela 5.9 – Caracterização do extrato concentrado de *Bauhinia forficata*.

Ensaio de Caracterização	Resultados	Desvio Padrão
Densidade (g/cm ³)	0,95	±0,01
Teor de sólidos (g/g)	8,05	±0,06
Teor de flavonóides (%)	13,1	±0,03

5.5. Procedimento de Secagem

Para a realização dos ensaios de secagem primeiramente se fez necessário um estudo preliminar com os equipamentos sugeridos no trabalho a fim de se selecionar as configurações dos secadores de leito de jorro a serem utilizados, determinar a capacidade de evaporação máxima dos secadores e as faixas operacionais (temperatura do ar de secagem, vazão de suspensão alimentada ao sistema, vazão do gás de secagem).

5.5.1. Caracterização Física do Material Inerte

Dois distintos materiais inertes foram utilizados: partículas de Politetrafluoretileno (Teflon[®]) e esferas de vidro (usadas apenas nos ensaios de evaporação e fluidodinâmicos). Esses materiais foram caracterizados quanto ao seu diâmetro médio, d_p , fator de forma (ϕ) e sua área superficial (S). A Tabela 5.10 mostra os resultados da caracterização física desses materiais.

Tabela 5.10 – Propriedades físicas dos materiais inertes utilizados.

Material	m_{p0} (mg)	d_{p0} (mm)	ρ_{p0} (g/cm ³)	S (cm ² /g)	ϕ (-)
Teflon [®]	183,0	5,45	2,16	5,27	0,96
Vidro	35,3	2,8	2,50	24,0	1,0

5.5.2. Caracterização Fluidodinâmica dos Secadores Leito de Jorro

Determinou-se a curva característica dos leitos de jorro para que fossem obtidos os principais parâmetros fluidodinâmicos do equipamento (Q_{jm} , ΔP_m e ΔP_j), que são de grande importância para a definição das condições operacionais a serem usadas na etapa de secagem. As Figuras 5.6, 5.7 e 5.8 mostram as curvas fluidodinâmicas típicas obtidas para o leito de jorro convencional com ângulo incluído de 40° e 60° com partículas inertes de teflon e vidro para o leito convencional e para o leito de jorro diluído com partículas inertes de teflon.

Figura 5.6 – Curvas de queda de pressão em função da vazão de gás alimentada no sistema para os ângulos de base cônica de 40° e 60°, e duas alturas de leito estático, (a) e (b) respectivamente (partículas inertes - teflon).

Figura 5.7 – Curvas de queda de pressão em função da vazão de gás alimentada no sistema para os ângulos de base cônica de 40° e 60° , e duas alturas de leito estático, (a) e (b) respectivamente (partículas inertes - vidro).

Figura 5.8 – Gráficos de queda de pressão (ΔP) em função da vazão de gás (Q) introduzido no sistema para duas alturas de leito estático (7 e 14cm) para o leito de jorro diluído utilizando teflon como material inerte.

A partir dos gráficos obtidos, determinou-se os valores experimentais da vazão de jorro mínimo, (Q_{jm}), queda de pressão máxima (ΔP_m) e queda de pressão de jorro estável (ΔP_j), como mostrados na Tabela 5.11.

Tabela 5.11 – Resultados experimentais da vazão de jorro mínimo (Q_{jm}), velocidade de jorro mínimo (U_{jm}), queda de pressão máxima (ΔP_m) e queda de pressão de jorro estável (ΔP_j).

Material	γ (graus)	H_0 (cm)	Q_{jm} (m ³ /min)	U_{jm} (m/s)	ΔP_m (N/m ²)	ΔP_j (N/m ²)
Teflon LC	40	7	0,65	12,67	1150	350
	40	14	1,3	25,34	2350	750
	60	7	0,73	14,23	950	300
	60	14	1,5	29,22	2150	850
Vidro LC	40	7	0,4	7,79	2200	750
	40	14	0,8	15,59	3200	1250
	60	7	0,5	9,75	1650	600
	60	14	1,0	19,49	2900	1600
Teflon	38	7	0,9	5,3	1350	740
JET	38	14	1,4	8,25	2700	1450

LC – leito de jorro convencional; JET – leito de jorro diluído

Através dos dados obtidos pode-se verificar que o aumento da altura do leito estático causa uma elevação nos valores da queda de pressão máxima e da queda de pressão de jorro estável. Isto pode ser explicado pelo fato de que o aumento da altura do leito estático representa um aumento da carga de material inerte no interior do leito, aumentando a resistência deste ao escoamento do ar no leito, aumentando a queda de pressão e exigindo uma maior vazão de jorro mínimo.

Com relação ao ângulo da base cônica verificou-se que houve um leve aumento da perda de carga no equipamento para o ângulo de 60° , o qual também apresentou uma maior vazão de jorro mínimo. Este comportamento também já era o esperado, pois para uma mesma altura de leito estático, o ângulo de 60° representa uma maior massa de partículas que a altura correspondente para o ângulo de 40° .

Para o leito de jorro diluído, nota-se que a altura do leito influenciou na queda de pressão e de vazão do ar na condição de jorro mínimo. Como ocorre no leito de jorro convencional, o aumento da altura do leito de partículas representa um aumento na massa e com isso uma elevação na resistência do escoamento do ar, provocando assim, um crescimento nos valores da queda de pressão e vazão necessárias para causar o jorro.

Para os ensaios de secagem, serão selecionadas algumas das variáveis analisadas nos ensaios fluidodinâmicos.

5.5.3. Determinação do Regime Estacionário

Para os secadores de leito de jorro, primeiramente foram construídos gráficos relacionando a diferença entre a temperatura do gás de entrada e a temperatura do gás de saída ($T_{ge}-T_{gs}$) em função do tempo de operação a fim de se determinar o instante em que o secador atingisse a condição estacionária. A Figura 5.9 apresenta gráficos típicos obtidos. A partir desta figura pode-se observar que o regime estacionário é estabelecido por volta de 500 segundos de operação. Para a determinação dos parâmetros de secagem foram utilizados dados obtidos após este intervalo de tempo.

Figura 5.9 - Gráficos da diferença de temperatura de entrada e temperatura de saída do gás ($T_{ge} - T_{gs}$) em função do tempo de operação tendo a vazão de alimentação de água no leito como parâmetro, (a) Leito Convencional - 60° e (b) Leito Diluído para $T_{ge} = 80$ °C, $H_0 = 7,0$ cm e $Q/Q_{jm} = 1,85$.

Também realizou-se uma avaliação para o *spray-dryer*, onde pode-se constatar que este secador entra em regime de operação após aproximadamente 600 segundos do início da operação. Estes resultados foram determinados pela variação da temperatura de saída do gás de secagem. O instante em que esta temperatura tornou-se estável foi considerado como condição estacionária.

5.5.4. Ensaio para a Determinação da Capacidade de Evaporação Máxima, $W_{máx}$, dos Secadores Leito de Jorro e *Spray-dryer*.

O procedimento para a determinação da capacidade máxima de evaporação dos equipamentos está descrito em 4.3.6.5.

Para os secadores de leito de jorro, adotou-se como vazão máxima aquela em que a umidade do ar de saída se igualava à umidade de saturação do ar, calculada

através das cartas psicrométricas geradas pelo *software* DryPak v.3 (PAKOWSKI, 1996), pois verificou-se que não havia extinção do leito com o uso de água destilada como pasta de alimentação. Em algumas situações, porém, verificou-se a condensação da água na saída do ciclone e nas flanges do secador. Para o *spray-dryer* foi comum o aparecimento de gotas no interior da câmara de secagem e a vazão máxima foi determinada como sendo aquela onde as gotas de água começassem a escorrer pelo interior do câmara de secagem. Essas instabilidades foram adotadas como um segundo critério para a determinação da vazão máxima.

Para a determinação da vazão máxima segundo o critério de saturação do ar, foram construídos gráficos da diferença entre a umidade de saturação do ar (Y_{sat}) e a umidade de saída do ar (Y_{ar}), em função da vazão de alimentação de água ao sistema. A Figura 5.10 mostra um gráfico típico obtido para o leito de jorro convencional. Gráficos similares foram obtidos para o leito de jorro tipo “jet” e para o *spray-dryer*.

Figura 5.10 - Gráfico típico utilizado para a determinação da capacidade de evaporação no leito convencional ($H_0=14$ cm, $Q/Q_{jm}=1,4$).

Através dos gráficos obtidos para todas as condições experimentais, foram determinados os valores de vazão máxima para os três secadores e condições operacionais utilizadas. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 5.12.

- Comparação entre os Critérios de Saturação e Instabilidade no Leito

A vazão de água em que a umidade de saída do ar se igualava a umidade de saturação do ar foi considerada como sendo a capacidade máxima de evaporação do secador, pelo critério de saturação do ar, e esta foi obtida através das equações lineares ajustadas à gráficos similares aos apresentados na Figura 5.10.

Considerou-se capacidade máxima de evaporação pelo critério de instabilidade as condições onde houve saída de água no ciclone ou pelas flanges do equipamento.

Para se comparar os resultados obtidos pelos dois critérios de avaliação, a saturação do ar na saída e a instabilidade do leito, construiu-se o gráfico apresentado na Figura 5.11. Por este gráfico podemos notar que para os secadores de leito de jorro a instabilidade do leito ocorre em vazões inferiores às obtidas pelo critério de saturação do ar, indicando a ocorrência de condensação de água no interior do sistema antes da umidade do ar atingir a saturação. Isto é uma comprovação da não uniformidade da temperatura no interior do leito, exigindo zonas “frias”, com temperaturas menores, o que poderia facilitar a condensação do vapor de água antes do gás atingir a saturação.

Tabela 5.12 – Condições operacionais usadas e valores de $W_{\text{máx}}$ de alimentação de água obtidos para os secadores apresentados.

Ângulo (graus)	Altura (cm)	T _{ge} (°C)	M _{Partículas} (g)	Q/Q _{jm} (-)	Q (m ³ /min)	W _{máx sat} (g/min)	W _{máx inst} (g/min)
40	14	80	1585,3	1,4	1,82	44,9	40,3
40	14	115	1585,3	1,4	1,82	69,2	54,5
40	14	150	1585,3	1,4	1,82	84,2	70,1
60	14	80	2428,4	1,4	2,10	55,5	51,8
60	14	115	2428,4	1,4	2,10	80,6	74,6
60	14	150	2428,4	1,4	2,10	109,9	100,5
40	7	80	497,9	1,4	0,91	23,5	14,85
40	7	115	497,9	1,4	0,91	31,3	24,7
40	7	150	497,9	1,4	0,91	48,3	35,6
60	7	80	752,1	1,4	1,03	28,8	25,2
60	7	115	752,1	1,4	1,03	40	34,7
60	7	150	752,1	1,4	1,03	56,6	50,3
40	7	80	497,9	1,85	1,20	29,2	24,4
40	7	115	497,9	1,85	1,20	44,6	39,8
40	7	150	497,9	1,85	1,20	59,8	54,8
60	7	80	752,1	1,85	1,35	30,9	25,0
60	7	115	752,1	1,85	1,35	49,3	40,3
60	7	150	752,1	1,85	1,35	65,5	55,6
38	14	80	2396,2	1,4	2,10	55,9	44,9
38	14	115	2396,2	1,4	2,10	81,2	69,3
38	14	150	2396,2	1,4	2,10	110,9	70,9
38	7	80	717,7	1,4	1,26	41,2	24,9
38	7	115	717,7	1,4	1,26	52,6	40,6
38	7	150	717,7	1,4	1,26	75,8	64,4
38	7	80	717,7	1,85	1,67	41,9	34,5
38	7	115	717,7	1,85	1,67	62,3	54,2
38	7	150	717,7	1,85	1,67	87,2	74,9
SD	-	80	-	-	0,63	5,9	6,3
SD	-	115	-	-	0,63	14,3	15,0
SD	-	150	-	-	0,63	20,0	20,4
SD	-	80	-	-	0,90	8,7	7,15*
SD	-	115	-	-	0,90	12,7	16,0
SD	-	150	-	-	0,90	19,9	20,4
SD	-	80	-	-	1,22	10,3	7,15*
SD	-	115	-	-	1,22	19,0	18,5
SD	-	150	-	-	1,22	17,9	20,4
SD	-	200	-	-	1,22	20,8	22,1
SD	-	200	-	-	1,22	20,0	22,2

* não foi observado aparecimento de gotículas de água

Para o *spray-dryer*, os resultados obtidos por ambos os critérios foram similares, indicando que a ocorrência de instabilidades somente iniciam-se após o gás de saída atingir a saturação.

Figura 5.11 - Comparação entre os resultados de $(W_{\text{máx}}/W_g)$ obtidos pelos critérios de Saturação e de Instabilidade do leito.

Para a definição da configuração de leito de jorro a ser utilizada nos estudos comparativos entre os processos em investigação, foram construídos os gráficos da Figuras 5.12 (a) e (b), que apresentam, respectivamente, resultados experimentais da razão entre a capacidade de evaporação pela vazão de ar de secagem, $W_{\text{máx}}/W_g$ e da taxa de evaporação volumétrica, E_v , em função da temperatura do gás de secagem, configuração do sistema e tipo de material inerte, para $H_0 = 7$ cm e $W_{\text{máx}}/W_g = 1,4$. Os dados para o vidro foram obtidos por RUNHA (2000). A partir dessa figura observa-se que, o leito de jorro diluído, apresentou melhor desempenho em relação as outras configurações estudadas, para $H_0 = 7$ cm e $Q/Q_{\text{jm}} = 1,4$. Observa-se também

que melhores resultados da razão $W_{\text{máx}}/W_g$ e de E_v foram obtidos quando se utilizou partículas de teflon, como material inerte.

Figura 5.12 - Resultados experimentais da razão entre a capacidade de evaporação pela vazão de ar de secagem, $W_{\text{máx}}/W_g$, figura (a) e da taxa de evaporação volumétrica, E_v , figura (b), em função da temperatura do gás de secagem, configuração do sistema e tipo de material inerte, para $H_0 = 7 \text{ cm}$ e $Q/Q_{jm} = 1,4$.

Os gráficos da Figuras 5.13 (a) e (b) apresentam, respectivamente, resultados experimentais da razão entre a capacidade de evaporação pela vazão de ar de secagem, $W_{\text{máx}}/W_g$ e da taxa de evaporação volumétrica, E_v , em função da temperatura do gás de secagem, configuração do sistema, tipo de material inerte e altura do leito estático, para $Q/Q_{jm} = 1,4$. Dessas figuras observa-se que maiores valores de $W_{\text{máx}}/W_g$ e de E_v são obtidos para a altura de 7 cm.

Para $H_0 = 14 \text{ cm}$, os valores da relação $W_{\text{máx}}/W_g$ foram similares, como pode ser observado na Figura 5.14 (a). Em relação à taxa de evaporação volumétrica, E_v , constatou-se melhor performance para o leito convencional com ângulo incluído de 40° , como mostrado na Figura 5.14 (b).

A partir dos resultados obtidos, foi possível construir a Tabela 5.13 que resume a influência das variáveis investigadas sobre os parâmetros de comparação para os secadores de leito de jorro.

Figura 5.13 - Resultados experimentais da razão entre a capacidade de evaporação pela vazão de ar de secagem, $W_{máx}/W_g$, figura (a) e da taxa de evaporação volumétrica, E_v , figura (b), em função da temperatura do gás de secagem, configuração do sistema, tipo de material inerte e altura do leito estático, para $Q/Q_{jm} = 1,4$.

Figura 5.14 - Resultados experimentais da razão entre a capacidade de evaporação pela vazão de ar de secagem, $W_{máx}/W_g$, e da taxa de evaporação volumétrica, E_v , em função da temperatura do gás de secagem e configuração do sistema, para $H_0 = 14\text{ cm}$ e $Q/Q_{jm} = 1,4$.

Tabela 5.13 - Influência das variáveis investigadas sobre os parâmetros de comparação dos secadores de leito de jorro.

VARIÁVEIS	$W_{\text{máx}}/M_0$ (1/s)	$W_{\text{máx}}/A_p$ (Kg/m ² .s)	$W_{\text{máx}}/W_g$ (Kg/Kg)	Ev (Kg/m ³ .s)	Consumo de ar (Kg/Kg H ₂ O)
$\uparrow H_0$	↓	↓	↓	↓	↑
$\uparrow W_g$	↑	↑	↔	↑	↔
$\uparrow T_{ge}$	↑	↑	↑	↑	↓
$\uparrow \gamma$	↓	↓	↓	↓	↑

↑ Aumento no parâmetro ↓ Redução no parâmetro ↔ Pouca influência no parâmetro

5.6. Produção de Extratos secos de *Bauhinia forficata* Link pelos processos Leito de Jorro e *Spray-dryer*

Finalizada a etapa de caracterização fluidodinâmica dos equipamentos de leito de jorro e a avaliação da capacidade de evaporação dos secadores, deu-se início o estudo do processo de secagem da solução extrativa de *Bauhinia forficata* Link. O objetivo desse estudo foi avaliar a influência exercida pelas condições operacionais, diferentes configurações e tipos de equipamentos (Leito de jorro x *Spray-dryer*), sobre o desempenho do sistema e características físico-químicas do produto obtido.

Nessa fase de desenvolvimento do projeto, foi utilizado o secador de leito de jorro convencional com ângulo incluído de 40° e altura do leito estático de 14 cm. A seleção dessa configuração foi realizado em função dos resultados obtidos nos experimentos de evaporação de água, apresentados previamente. A altura de 14,0 cm foi escolhida principalmente devido ao maior valor de $W_{\text{máx}}$ obtido, o que leva a uma maior produtividade por unidade de volume do equipamento. A razão Q/Q_{jm} foi fixada em 1,4 devido à limitações técnicas do soprador.

Alguns ensaios de secagem foram realizados com a solução extrativa *in natura*. Entretanto, os resultados obtidos não foram promissores o que foi atribuído à elevada adesividade da solução extrativa concentrada. Visando a solução deste problema, decidiu-se pela adição de um adjuvante de secagem (dióxido de silício coloidal) antes de submete-la à secagem.

5.6.1. Adjuvante de Secagem

Na preparação de extratos secos, a adição de adjuvantes à solução extrativa melhora a eficiência da secagem e as características farmacotécnicas do produto. Sua presença revela-se indispensável na maior parte dos produtos desenvolvidos.

Quando trabalha-se com materiais ricos em açúcares e resinas como no caso de plantas medicinais geralmente nos deparamos com o fenômeno da adesão.

A adesão é um fator que reflete a tendência de alguns materiais aglomerarem e/ou aderirem pelo contato superficial, sendo associado, muitas vezes, à degradação térmica, baixo rendimento do produto e problemas na operação dos secadores.

Além da perda da qualidade do produto, a adesividade do material durante a secagem é geralmente responsável pela aglomeração das partículas inertes no interior do secador (no caso do leito de jorro) e, também, pelo acúmulo de material no interior do sistema de secagem. Esses fatores, muitas vezes podem alterar a fluidodinâmica dos secadores, especialmente aqueles com regimes fluidodinâmicos ativos, como é o caso do processo leito de jorro (KUDRA, 2002).

Para evitar problemas de adesividade e baixa recuperação do produto seco, as proporções de adjuvante de secagem em relação ao teor de sólidos do extrato foram estabelecidas através de ensaios preliminares, considerando-se como critério, o aspecto sensorial e macroscópico do produto obtido (umidade, coloração, higroscopicidade, “*case hardening*” e adesividade). A metodologia utilizada foi apresentada no item 4.3.10.

A Figura 5.15 apresenta fotografias das placas de Petri contendo as amostras de extrato acrescidas de dióxido de silício coloidal em diversas proporções, após submetidas à secagem em estufa. Através das fotografias pode-se observar diferenças significativas, as quais foram dependentes da concentração de adjuvante adicionada. Também foi realizada, com o auxílio de uma espátula, uma raspagem da camada de extrato presente sobre a placa de Petri, onde observou-se a facilidade com que o material era removido. Com os resultados obtidos nessas análises foi possível construir a Tabela 5.14, onde se encontram descritas as características do extrato seco em função da proporção de dióxido de silício coloidal adicionado.

A proporção de adjuvante de secagem selecionada para a preparação dos extratos submetidos aos ensaios de secagem foi de 80% em relação ao teor de sólidos da solução extrativa.

Figura 5.15 – Fotos de amostras de extrato seco com adição de diversas proporções de adjuvante de secagem.

A partir da figura 5.14 pode-se fazer uma análise do aspecto visual causado pelas proporções de adjuvante de secagem nas amostras. Esta caracterização é apresentada na tabela 5.14.

Tabela 5.14 – Avaliação da porcentagem de adjuvante de secagem.

% Adjuvante	Características macroscópicas e sensoriais observadas
0%	Cor escura, aparência de queimado, difícil remoção, grande adesividade e umidade
20%	Cor escura, aparência de queimado, difícil remoção, muita adesão e umidade
40%	Cor amarelo-esverdeada com pontos escuros, remoção regular, <i>case hardening</i> , umidade
60%	Cor amarelo-esverdeada, remoção regular, <i>case hardening</i> (periferias da placa), pó úmido
80%	Cor amarelo-esverdeada, pó seco, fácil remoção e pouco higroscópico, boa fluidez
100%	Cor amarelo-esverdeada, pó seco, fácil remoção, baixa higroscopicidade, boa fluidez

5.6.2. Ensaios de Secagem

Primeiramente, adiciona-se o adjuvante de secagem (Tixozil[®] 333), na proporção correspondente a 80% dos sólidos presentes na solução extrativa, sendo o teor de sólidos final padronizado para 12% (base seca).

Os ensaios de secagem tiveram início com a realização de um experimento no leito de jorro convencional com ângulo incluído de 40°, temperatura de entrada de 80°C, $H_0 = 14$ cm, $W_s/W_{\text{máx}} = 15\%$ com atomização tipo *top spray* (atomizador posicionado a uma altura de 42 cm do orifício de entrada). As partes cônica e cilíndrica do equipamento foram isoladas termicamente com uma camada de lã de vidro, revestida interna e externamente por um isolante térmico, com a finalidade de evitar perdas excessivas de calor entre as paredes do secador e o ambiente.

Neste experimento verificou-se uma baixa recuperação do produto seco e pode-se observar um grande acúmulo de pó nas paredes da câmara de secagem, no ciclone e nas partículas inertes, as quais se apresentavam totalmente revestidas com o extrato. A taxa de recuperação do produto seco ficou em torno de 10,0%, o que inviabilizaria a utilização desse processo de secagem para a produção de extrato seco.

Visando solucionar esse problema, inicialmente optou-se por fazer um estudo da configuração do secador de leito de jorro, investigando-se a influência da posição de atomização sobre o desempenho do sistema e sobre as características do produto.

Nesse sentido, realizou-se um segundo experimento, sendo a atomização realizada diretamente no centro da região de fonte (atomizador posicionado a 25 cm do orifício de entrada do gás de secagem). Ao término desse experimento, constatou-se um significativo crescimento na recuperação do produto (58,3%).

Também foi realizado um experimento utilizando o sistema de atomização na base da coluna (tipo *bottom spray*), ficando a recuperação do produto seco em 64,4% (base seca).

Com base nestes resultados preliminares, decidiu-se pela realização dos ensaios de secagem utilizando as duas posições de atomização que revelaram melhor recuperação do produto. A Figura 5.16 apresenta um diagrama esquemático do leito de jorro utilizado e as posições de atomização estudadas.

Os resultados obtidos nesses estudos foram analisados comparativamente frente aos ensaios realizados no *spray-dryer*. As condições experimentais utilizadas nos ensaios de secagem estão apresentadas nas Tabelas 4.6 e 4.7, respectivamente para os processos *spray-dryer* e leito de jorro (vide item 4.3.7).

Figura 5.16 - Diagrama esquemático do leito de jorro utilizado e as posições de atomização estudadas: (a) *top spray* 42cm da base; (b) *top spray* 25cm da base; (c) *bottom spray*.

A operação de secagem iniciou-se com a alimentação e aquecimento do gás ao sistema. Atendida a temperatura desejada iniciou-se a alimentação da solução extrativa concentrada contendo o adjuvante de secagem à uma vazão pré-fixada e do ar de atomização. Após o início da alimentação da solução extrativa ao secador, foram realizadas medidas, em intervalos regulares, da temperatura de saída do gás, T_{gs} , para se detectar o instante em que o processo entra em regime permanente (em torno de 15 minutos). Atendido o regime, iniciou-se a retirada de amostra do produto seco durante aproximadamente 30 minutos.

Essas amostras foram utilizadas para a caracterização físico-química do extrato seco obtido (determinação de sua umidade, distribuição granulométrica,

densidades bruta e compactada, razão de Hausner, índice de compressibilidade e degradação de compostos flavonóides).

Diversos outros parâmetros de processo também foram monitorados durante os ensaios de secagem visando a realização de uma análise comparativa entre o desempenho dos secadores. Esses parâmetros foram as temperaturas de entrada e de saída do gás alimentado ao sistema, a temperatura e umidade ambiente, a umidade de entrada e de saída do gás de secagem, a massa de material acumulada na câmara de secagem e no material inerte (no caso dos secadores de leito de jorro), a massa de material recuperado e as perdas de material. Após tratamento esses dados experimentais permitiram a determinação da taxa de recuperação do produto, da taxa de acúmulo de material no sistema, da taxa de elutriação, da taxa de evaporação volumétrica, da produtividade do sistema e da eficiência térmica e do consumo de ar de secagem por massa de água evaporada.

As Tabelas 5.15, 5.16 e 5.17 apresentam os resultados obtidos durante os ensaios de secagem, respectivamente, para o secador de leito de jorro com atomização pelo topo do leito (região de fonte); para o leito de jorro com atomização pela base do leito (*bottom spray*) e para o processo *spray-dryer*. Nos itens seguintes esses resultados serão discutidos separadamente de forma a facilitar a compreensão do estudo desenvolvido.

Tabela 5.15 – Principais resultados obtidos nos ensaios de secagem em Leito de Jorro com atomização pelo topo do leito.

VARIÁVEIS			RESULTADOS COM ATOMIZAÇÃO PELO TOPO DO LEITO (<i>TOP SPRAY</i>)								
T_{ge} (°C)	$W_s/W_{máx}$ (%)	$W_{s,real}$ (g/min)	R (%)	Ac (%)	E (%)	TF_{sol} (%/g _{sol})	TF_{po} (%/g _{sol})	D (%)	Xp (%)	η (-)	$\bar{d}_p$ (μm)
80	15	6,0	54,37	16,33	29,30	13,10	12,72 $\pm$ 0,005	2,9	6,74 $\pm$ 0,06	0,79	17,7 $\pm$ 14,7
80	45	18,5	73,56	6,29	20,15	13,10	12,99 $\pm$ 0,001	0,8	7,47 $\pm$ 0,04	0,91	22,3 $\pm$ 15,9
80	75	30,0	50,83	3,73	45,44	13,10	12,32 $\pm$ 0,021	2,2	6,48 $\pm$ 0,63	0,93	9,7 $\pm$ 8,0
80	100	37,0	54,37	18,51	27,12	13,10	8,63 $\pm$ 0,008	34,2	9,40 $\pm$ 0,61	0,93	6,8 $\pm$ 5,0
150	15	10,9	70,35	3,84	25,81	13,10	12,95 $\pm$ 0,002	1,1	1,62 $\pm$ 0,05	0,53	11,7 $\pm$ 10,9
150	45	33,2	78,44	2,20	19,36	13,10	13,08 $\pm$ 0,001	0,2	3,99 $\pm$ 0,22	0,83	21,8 $\pm$ 26,0
150	75	49,5	84,13	1,34	14,53	13,10	13,02 $\pm$ 0,008	0,6	5,12 $\pm$ 0,28	0,93	19,2 $\pm$ 14,8
150	100	71,0	79,99	11,78	8,23	13,10	9,07 $\pm$ 0,005	30,7	6,82 $\pm$ 1,1	0,90	9,95 $\pm$ 10,2
80*	15	6,1	13,42	54,70	31,85	13,10	11,34 $\pm$ 0,005	9,6	5,73 $\pm$ 0,04	0,78	13,4 $\pm$ 11,1
80 [#]	15	6,0	15,09	72,07	12,84	13,10	6,03 $\pm$ 0,001	53,9	8,96 $\pm$ 0,90	-	17,7 $\pm$ 12,1

* leito de jorro convencional com atomizador posicionado no topo do equipamento (42cm da base)

leito de jorro tipo jet com atomização no topo do equipamento

Tabela 5.16 – Principais resultados obtidos nos ensaios de secagem em Leito de Jorro com atomização pela base do leito.

VARIÁVEIS			RESULTADOS COM ATOMIZAÇÃO PELA BASE DO LEITO (<i>BOTTOM SPRAY</i>)								
T_{ge} (°C)	$W_s/W_{máx}$ (%)	$W_{s,real}$ (g/min)	R (%)	Ac (%)	E (%)	TF_{sol} (%/g _{sol})	TF_{pó} (%/g _{sol})	D (%)	Xp (%)	η (-)	$\bar{d}_p$ (μm)
80	15	6,0	60,48	19,95	19,57	13,10	12,80 ±0,012	2,3	6,14 ±0,12	0,60	13,0 ±10,8
80	45	17,9	52,29	31,10	16,62	13,10	12,36 ±0,012	5,7	8,80 ±0,81	0,86	13,4 ±11,0
80	75	30,7	42,91	46,28	10,81	13,10	11,03 ±0,004	15,8	7,73 ± 0,98	0,92	15,1 ±11,6
80	100	42,2	24,93	54,01	21,06	13,10	6,73 ±0,005	48,7	10,63 ±0,57	0,95	7,7 ±6,1
150	15	10,9	63,37	13,13	25,50	13,10	12,97 ±0,002	1,0	2,10 ±0,64	0,38	8,2 ±8,5
150	45	32,2	67,28	14,32	18,40	13,10	13,01 ±0,002	0,7	2,95 ±0,49	0,78	14,4 ± 11,2
150	75	51,1	67,06	18,04	14,90	13,10	12,54 ±0,004	4,2	3,72 ±0,39	0,85	12,5 ±9,8
150	100	71,0	42,58	42,75	14,67	13,10	7,14 ±0,009	45,5	7,76 ±0,82	0,90	9,95 ± 9,2

Tabela 5.17 – Principais resultados obtidos nos ensaios de secagem em *Spray-dryer*.

VARIÁVEIS				RESULTADOS <i>SPRAY-DRYER</i>								
T_{ge} (°C)	W_g (Kg/s)	$W_s/W_{máx}$ (%)	W_s real (g/min)	R (%)	Ac (%)	E (%)	TF_{sol} (%/g _{sol})	TF_{po} (%/g _{sol})	D (%)	Xp (%)	η (-)	$\bar{d}_p$ (μm)
80	0,0118	15	1,8	32,44	-	67,56	13,10	9,32 $\pm$ 0,024	28,8	16,67 $\pm$ 1,32	20,37	6,28 $\pm$ 4,88
80	0,0118	45	2,8	38,23	-	61,77	13,10	11,37 $\pm$ 0,015	13,2	14,97 $\pm$ 0,69	29,39	12,06 $\pm$ 15,02
80	0,0118	75	5,8	37,80	-	62,20	13,10	7,67 $\pm$ 0,009	41,4	16,56 $\pm$ 1,79	43,50	8,11 $\pm$ 6,58
80	0,0118	100	6,6	35,56	-	64,44	13,10	10,64 $\pm$ 0,011	18,7	18,04 $\pm$ 0,96	50,85	10,93 $\pm$ 12,70
150	0,0118	15	3,3	39,37	-	60,63	13,10	12,36 $\pm$ 0,005	5,6	12,54 $\pm$ 1,74	14,50	8,04 $\pm$ 8,28
150	0,0118	45	9,9	46,49	-	53,51	13,10	10,34 $\pm$ 0,008	21,1	13,80 $\pm$ 0,99	36,51	13,01 $\pm$ 9,78
150	0,0118	75	19,3	14,61	-	85,39	13,10	7,01 $\pm$ 0,007	46,5	28,15 $\pm$ 2,53	53,33	19,11 $\pm$ 16,36
150	0,0118	100	20,1	39,67	-	60,33	13,10	7,08 $\pm$ 0,005	46,0	18,56 $\pm$ 1,26	56,29	15,79 $\pm$ 15,23
80	0,0227	15	1,9	35,10	-	64,90	13,10	7,24 $\pm$ 0,003	44,7	14,14 $\pm$ 1,04	15,61	8,32 $\pm$ 6,23
80	0,0227	45	3,4	61,03	-	38,97	13,10	11,29 $\pm$ 0,009	13,8	12,87 $\pm$ 1,33	25,05	6,68 $\pm$ 5,18

Continua

Continuação

80	0,0227	75	5,6	51,22	-	48,78	13,10	6,06 ±0,006	53,8	9,58 ±1,42	34,26	18,89 ±13,74
80	0,0227	100	7,5	52,58	-	47,42	13,10	7,22 ±0,003	44,9	13,42 ±1,33	38,67	15,82 ±14,53
150	0,0227	15	2,9	48,90	-	51,10	13,10	7,87 ±0,005	39,9	3,78 ±1,21	9,43	14,36 ±10,67
150	0,0227	45	9,1	58,16	-	41,84	13,10	7,40 ±0,009	43,5	6,24 ±0,40	22,90	14,09 ±9,52
150	0,0227	75	15,3	65,64	-	34,36	13,10	6,30 ±0,01	51,9	9,94 ±1,08	30,97	19,74 ±12,56
150	0,0227	100	19,4	42,14	-	57,86	13,10	5,93 ±0,0004	54,8	12,99 ±1,42	35,29	16,06 ±11,27
200	0,0227	45	10,4	34,75	-	65,25	13,10	8,30 ±0,006	36,7	3,93 ±0,84	22,25	16,93 ±12,01
150	0,0227	75	12,4	56,12	-	43,88	13,10	6,57 ±0,006	49,9	9,71 ±0,97	25,65	16,0 ±12,09
150	0,0227	75	15,2	61,42	-	38,58	13,10	7,32 ±0,015	44,1	10,0 ±2,12	31,20	17,89 ±12,09
150	0,0227	100	20,2	59,20	-	40,80	13,10	8,34 ±0,016	36,3	12,31 ±0,93	37,11	24,83 ±16,46

5.6.2.1. Análise do Desempenho dos Secadores

O estudo do desempenho dos secadores durante a operação foi realizado através da avaliação da taxa de recuperação do produto, da taxa de acúmulo no leito de jorro, da taxa de elutriação do produto, da taxa de evaporação volumétrica, eficiência térmica, massa de gás usada na secagem pela massa de água evaporada e produtividade do sistema.

- Taxa de Recuperação do Produto

A taxa de recuperação do produto foi definida pela relação percentual entre a massa de pó total coletada pelo ciclone e a massa de sólidos alimentada ao equipamento, segundo equação 4.14.

Para a secagem em leito de jorro foi observado uma maior taxa de recuperação entre 50 a 85% para os ensaios realizados com atomização no topo da coluna. Para os ensaios realizados com atomização na base da coluna, a taxa de recuperação mostrou-se inferior, cerca de 25 a 68%. As Figuras 5.17 (a) e 5.17 (b) mostram os gráficos de recuperação do produto obtidos para as duas posições de atomização investigadas no processo leito de jorro, em função da relação percentual $W_s/W_{máx}$, e da temperatura de entrada do gás de secagem, T_{ge} .

Figura 5.17 – Gráficos da recuperação do produto em função da temperatura do gás de secagem, T_{ge} , da relação percentual $W_s/W_{máx}$ e da posição do atomizador, (a) *top spray* e (b) *bottom spray*.

Através dos gráficos apresentados na Figura 5.17 pode-se observar que a taxa de recuperação do produto apresenta uma tendência de incremento com o aumento da temperatura de entrada do gás de secagem, T_{ge} . Maiores valores de temperatura do gás de secagem acarretam uma elevação na energia fornecida ao sistema, o que promove uma maior velocidade de evaporação do líquido presente na solução extrativa alimentada. Isso leva a um produto com menor teor de umidade residual e, faz com que a umidade relativa do gás no interior do secador seja menor. Esses dois fatores levam a uma redução na tendência de aglomeração entre material e as partículas inertes, assim como entre o material e as paredes do secador, sendo provavelmente a causa da tendência observada.

Entretanto, a relação $W_s/W_{máx}$, exerce uma influência complexa sobre a taxa de recuperação do produto. Para pequenos valores da relação $W_s/W_{máx}$, observa-se

inicialmente uma tendência de crescimento da taxa de recuperação com esse parâmetro, existindo porém um ponto máximo, a partir do qual observa-se uma tendência de redução. Esse comportamento foi observado para ambas as posições do bico atomizador.

Com o sistema de atomização instalado na região de fonte, parte do líquido atomizado seca rapidamente ao entrar em contato com gás de secagem, de modo similar à secagem em *spray-dryer*. Dessa forma, para pequenos valores da razão percentual $W_s/W_{máx}$, um incremento nesse parâmetro causa um aumento na dimensão das gotas atomizadas, levando a um produto com maior diâmetro médio, o que pode elevar a eficiência de coleta do ciclone. Porém, para elevados valores da razão percentual $W_s/W_{máx}$ ($> 80\%$), a redução da umidade do material atomizado ocorre à uma menor velocidade.

Assim sendo, o extrato atomizado inicialmente deposita-se sobre o material inerte, que tendem a ficar revestido, principalmente devido à maior umidade residual do produto e à maior umidade do gás no interior do secador. Esses fatores possivelmente elevam o tempo médio de residência do material no secador, o que faz com que este sofra um maior atrito no sistema, levando a um produto com menor granulometria, reduzindo assim eficiência de coleta do ciclone. Por outro lado, a maior umidade residual do produto pode fazer com que uma parcela significativa do mesmo fique aderida no material inerte ou nas paredes do equipamento.

No caso da secagem com a atomização na base, o extrato é alimentado diretamente sobre as partículas o que faz, devido ao maior atrito, com que o diâmetro médio do produto seja inferior aos obtidos pela alimentação no topo do leito. Isso

possivelmente leva a uma redução na eficiência de coleta do ciclone (maior taxa de elutriação). Além disso, grande parcela da secagem ocorre sobre a superfície dos inertes, elevando assim a tendência de adesão extrato-partícula e entre o extrato e as paredes do secador (aumento do acúmulo de material no sistema).

Para os ensaios de secagem no *spray-dryer*, os resultados experimentais da taxa de recuperação do produto estão apresentados nas Figuras 5.18 (a) e 5.18 (b). Comparando-se esses resultados com os dados experimentais obtidos para o leito de jorro, observa-se que as taxas de recuperação obtidas para o processo *spray-dryer* são inferiores às obtidas para o leito de jorro, sendo o valor médio obtido para todos os experimentos realizados de $45,9 \pm 12,2$ % para o processo *spray-dryer*, e de $60,4 \pm 15,8$ % para o leito de jorro.

Figura 5.18 – Gráficos da taxa de recuperação do produto em função da temperatura do gás de entrada, T_{ge} , da razão W_s/W_{max} , e da vazão mássica de gás introduzida no *spray-dryer*: (a) $W_g = 0,0118$ kg/s e (b) $W_g = 0,0227$ kg/s.

Para os ensaios realizados a $W_g = 0,0118$ kg/s pode-se constatar que não houve variação significativa na recuperação do produto em função das variáveis investigadas. A taxa de recuperação do produto, entretanto, se mostrou significativamente inferior aos valores obtidos para $W_g = 0,0227$ kg/s.

Na menor vazão de alimentação do gás de secagem, o produto obtido apresentou elevados teores de umidade residual, que pode ser o fator responsável pelo maior acúmulo de pó nas paredes do secador, contribuindo para a menor recuperação do produto obtida experimentalmente.

Da Figura 5.18 (b), pode-se constatar que para $W_g = 0,0227$ kg/s, maiores taxas de recuperação foram obtidas para a relação percentual $W_s/W_{máx}$ entre 45 e 75%. Com o aumento dessa relação para 100% observou-se uma redução na recuperação do produto, provavelmente devido à maior umidade do produto o que facilita sua adesão nas paredes da câmara de secagem.

Outro aspecto que deve ser levado em consideração é o diâmetro médio da partícula atomizada obtido pelo processo *spray-drying* (6 a 19 μm), que pode ter colaborado para a maior elutriação do produto seco e, baixa eficiência do sistema de coleta.

- Taxa de Acúmulo no Secador de Leito de Jorro

De forma a se avaliar o acúmulo de material no secador de leito de jorro, o material inerte e o secador foram pesados no início e ao final do processo de secagem. Após a pesagem, amostras de partículas foram fotografadas para o registro

do fenômeno observado. Em ambas posições do sistema de atomização e temperaturas de secagem foi observado o aspecto interno do secador que apresentou paredes e ciclone limpos, sem acúmulo de pó, ficando este restrito apenas ao material inerte.

As Figuras 5.19 (a) e 5.19 (b) apresentam gráficos da taxa de acúmulo obtidos para o leito de jorro em função da temperatura do gás de secagem, T_{ge} , da relação percentual $W_s/W_{máx}$ e da posição do atomizador.

Figura 5.19 – Gráficos da taxa de acúmulo no leito de jorro em função da temperatura do gás de secagem, T_{ge} , da relação percentual $W_s/W_{máx}$ e da posição do atomizador, (a) *top spray* e (b) *bottom spray*.

Nos experimentos usando atomização no topo da coluna Figura 5.19 (a), pode-se constatar que, para baixos valores da relação $W_s/W_{máx}$ (entre 15 e 75%) ocorre pouco acúmulo de produto no material inerte. Acima de 75%, a taxa de acúmulo aumenta significativamente com $W_s/W_{máx}$, porém, sempre permanecendo

em um patamar muito inferior ao observado quando a atomização foi feita pela base do leito.

Na situação em que a atomização é realizada no topo do leito, a primeira região a ser umidecida é a fonte. Em geral, as partículas inertes provavelmente recebem menor quantidade de extrato em relação à atomização pela base, já que parte das gotículas atomizadas podem estar secando devido ao contato com o gás de secagem. A probabilidade do filme de extrato ser seco e removido da superfície das partículas aumenta. Dessa forma, a espessura de filme formado sobre as partículas diminui, o que facilita a remoção da umidade residual durante a passagem das partículas pela região anular.

Assim, ao entrar na região de jorro, esse filme encontra-se praticamente seco e, é facilmente removido pelo atrito existente na região central, atingindo a região de fonte praticamente sem a presença de extrato. Já em razões $W_s/W_{\max}$ de 100% pode-se notar um maior acúmulo do produto. Isso pode ser decorrente da grande quantidade de solução extrativa atomizada sobre as partículas inertes, que causa um aumento na espessura do filme e na umidade no interior do sistema, reduzindo a velocidade de secagem e a remoção do produto seco. Assim, ao retornar a zona de atomização, parte do produto ainda encontra-se sobre a superfície do material inerte e, ao receber uma nova camada atomizada contribui para o acúmulo de produto (MARKOWSKI,1993).

Para atomização na base da coluna (Figura 5.19 (a)), pode-se observar que a taxa de acúmulo aumenta gradativamente com o aumento da vazão de suspensão

para ambas as temperaturas. Na atomização pela base da coluna, as partículas abandonam o jorro cobertas total ou parcialmente por um filme de material atomizado. Se este filme está suficientemente seco, quebradiço e se a velocidade das partículas é adequada, então as colisões entre as partículas e/ou entre as partículas e as paredes do secador permitem a completa remoção dos sólidos. Da região de fonte, as partículas regressam ao ânulo. Se o filme não foi removido, sua umidade irá diminuir no seio do ânulo. As partículas podem agora tomar dois caminhos: regressar a zona de umidecimento (atomização) ou voltar ao jorro. Ao retornar à região de jorro parcialmente revestidas, as partículas inertes receberão uma nova camada de material atomizado, o que provoca o aumento da espessura da película ao longo do tempo de secagem.

De uma forma geral o acúmulo do produto no leito diminuiu com o aumento da temperatura de secagem.

A discussão anterior foi comprovada através das fotografias de amostras do material inerte antes e após submetidas ao processo de secagem, apresentadas nas Figuras 5.20 e 5.21. Destas figuras, pode-se observar que um maior revestimento das partículas ocorre para o sistema de atomização instalado na base do leito (*bottom spray*), para altos valores da relação $W_s/W_{máx}$ e menor temperatura do gás de secagem.

Figura 5.20 - Fotografias das partículas de teflon após submetidas ao processo de secagem em função da posição do sistema de atomização e da relação percentual $W_s/W_{\max}$, obtidas para a temperatura de alimentação do gás de secagem de 150°C .

Figura 5.21 – Fotografias das partículas de teflon após submetidas ao processo de secagem em função da posição do sistema de atomização e da relação percentual $W_s/W_{\max}$, obtidas para a temperatura de alimentação do gás de secagem de 80°C .

- Taxa de Elutriação do Produto

As Figuras 5.22 (a) e 5.22 (b) apresentam os resultados experimentais da taxa de elutriação em função da T_{ge} e de $W_s/W_{m\acute{a}x}$ obtidos para o processo leito de jorro.

Figura 5.22 – Superfície de resposta obtida para a taxa de elutriação do produto seco em leito de jorro em função da T_{ge} , da $W_s/W_{m\acute{a}x}$ e da posição do atomizador, (a) *top spray* e (b) *bottom spray*.

Os resultados obtidos para o processo *spray-dryer* estão apresentados nas Figuras 5.23 (a) e 5.23 (b), respectivamente para a vazão de gás de secagem igual a 0,0118Kg/s e 0,0227Kg/s.

Figura 5.23 – Superfície de resposta obtida para a taxa de elutriação do produto seco em *spray-dryer* em função da T_{ge} , da $W_s/W_{m\acute{a}x}$ e da vazão do gás de secagem, (a) 0,0118 Kg/s e (b) 0,0227 Kg/s.

Para o processo leito de jorro com a configuração *top spray*, os resultados da taxa de elutriação obtidos para a temperatura do gás de secagem, T_{ge} , de 80°C (média de 30,5%) foram maiores que para a temperatura de 150°C (média 17,5%). Para a configuração *bottom spray* os resultados de taxa de elutriação sofreram pouca influência das condições operacionais, com média de 18%.

Elevados valores de taxa de elutriação foram obtidos para o processo *spray-dryer* entre 34 e 85%. Estes resultados praticamente não sofreram influência de T_{ge} e da relação $W_s/W_{máx}$, como pode ser observado nas figuras 5.23 (a) e 5.23 (b).

O aumento da vazão de gás de secagem promoveu pequena redução na taxa de elutriação. Os resultados obtidos para o *spray-dryer* evidenciaram que o sistema de coleta de pó não está sendo eficaz para a remoção adequada do produto obtido. Entretanto, este fator não é limitante para o processo, já que pode ser solucionado pela instalação de um sistema de coleta mais eficiente como, por exemplo, filtros de manga.

A elutriação de produto durante a secagem possui uma dependência funcional complexa dos inúmeros parâmetros envolvidos na operação de secagem (T_{ge} , $W_s/W_{máx}$, concentração de sólidos no interior da câmara de secagem, umidade no interior do sistema, diâmetro de corte do ciclone, vazão do gás de secagem, posição do sistema de atomização, etc) e, das características físicas do produto (umidade do produto, diâmetro das partículas, tipos de adjuvantes de secagem empregados, etc). Todos estes fatores tornam extremamente difícil uma análise física mais aprofundada dos resultados aqui reportados.

- Eficiência Térmica

Eficiência térmica do processo, definida como a razão entre o calor efetivamente usado no processo de secagem pelo calor total fornecido ao sistema, foi obtida por balanço material e de energia nos secadores. O calor total fornecido pode ser determinado pela variação de entalpia do gás de entrada e de saída. O calor utilizado no processo é o calor fornecido ao sistema subtraído do calor perdido pelas paredes do leito. Aplicando-se essas definições, a seguinte equação foi obtida para a estimativa de η :

$$\eta = 1 - \frac{Q_p}{W_g * C_{pg} * (T_{ge} - T_{gs})} \quad (5.9)$$

onde:

η = eficiência térmica (-);

W_g = vazão mássica do gás (g/s);

C_{pg} = calor específico do gás de secagem (J/Kg.°C);

Q_p = calor perdido (J/s);

T_{ge} = temperatura do gás de entrada (°C), e

T_{gs} = temperatura do gás de saída (°C).

O calor específico do gás de secagem C_{pg} foi determinado a partir da temperatura média do leito, definida em OLIVEIRA (1996) como sendo:

$$\bar{T} = \frac{T_{ge} + T_{gs}}{2} \quad (5.10)$$

onde:

$\bar{T}$ = temperatura média no leito (°C)

T_{ge} = temperatura do gás de entrada (°C)

T_{gs} = temperatura do gás de saída (°C)

O calor perdido (Q_p) foi estimado através da seguinte expressão:

$$Q_p = \bar{h} * A_{is} * (T_p - T_{amb}) \quad (5.11)$$

onde:

Q_p = calor perdido (J/s);

$\bar{h}$ = coeficiente médio de transferência de calor da superfície externa do isolamento ao meio ambiente (W/m².°C);

A_{is} = área da superfície externa do isolamento térmico (m²);

T_p = temperatura de parede (°C), e

T_{amb} = temperatura ambiente (°C).

Adotou-se um coeficiente de transporte de calor entre a superfície externa do isolamento do secador e o ar ambiente de 11,6 W/(m².°C), dado apresentado em RUNHA et al, 2001, sendo a temperatura da externa do isolamento definida como o valor médio dos valores de temperatura do isolamento determinados na região cônica do leito e na extremidade superior da coluna cilíndrica. Esse valor é superior às estimativas obtidas por correlações para o transporte de calor por convecção natural em cilindros (ISACHENKO *et al.*, 1969; PERRY e GREEN, 1997), que fornecem valores entre 4,5 W/(m².°C) e 7,0 W/(m².°C), dependendo das temperaturas médias da superfície do isolamento e da temperatura ambiente. Esse valor foi super-estimado propositadamente visando corrigir as perdas de calor que ocorrem pelas flanges do equipamento, as quais, para maior facilidade operacional, não foram isoladas termicamente. Entretanto, com essa simplificação, os valores calculados de eficiência térmica pela equação 5.11 foram próximos aos resultados obtidos por balanço material e energético no sistema (Equação 4.12).

O valor médio da eficiência térmica obtido para o processo leito de jorro foi de 0,81, apresentando um desvio padrão de 0,17. Como esperado, observou-se que a eficiência é maior para maiores valores da relação percentual $W_s/W_{\text{máx}}$ e menores temperaturas de entrada do gás de secagem.

Valores significativamente inferiores foram obtidos para o processo *spray-dryer*, que apresentou um valor médio de 0,32, sendo o desvio padrão igual a 0,12. O mesmo comportamento em relação a $W_s/W_{\text{máx}}$ e a T_{ge} , foi observado para os resultados experimentais obtidos no *spray-dryer*. Os baixos valores obtidos em relação ao processo leito de jorro, devem-se provavelmente, em primeiro lugar ao isolamento térmico empregado e, principalmente, ao maior tempo de residência do gás no interior da câmara de secagem, fazendo com que uma maior quantidade de calor seja perdida ao exterior. Isso pode explicar a menor eficiência térmica obtida quando se utilizou a menor vazão de ar no *spray-dryer* (maior tempo de residência do gás no sistema).

- Produtividade do Sistema

A produtividade do processo foi definida como a relação entre energia fornecida por massa de água evaporada. As Figuras 5.24 (a) e 5.24 (b) apresentam os resultados obtidos para o secador de leito de jorro em função da temperatura de entrada do gás de jorro e da relação $W_s/W_{\text{máx}}$, para a atomização realizada pelo topo e pela base do leito, respectivamente Figuras (a) e (b).

Os resultados obtidos para o *spray-dryer* estão apresentados nas Figuras 5.25 (a) e 5.25 (b), respectivamente para as vazões mássica do gás de secagem de 0,0118 kg/s e de 0,0227 kg/s. Dessas Figuras pode-se observar que o gasto energético por massa de água evaporada (média de $8,4 \pm 4,5$), foi significativamente maior para o processo *spray-dryer* em relação ao processo leito de jorro (média de $2,6 \pm 0,9$). Também pode-se verificar que uma maior quantidade de energia é despendida para a secagem em temperaturas mais elevadas, sendo que esse consumo diminui com o aumento da relação $W_s/W_{m\acute{a}x}$. Não observou-se grande diferença entre os resultados de produtividade obtidos para o processo leito de jorro em função da posição de atomização, exceto para a relação $W_s/W_{m\acute{a}x} = 15\%$, onde o sistema com a atomização pelo topo apresentou valores um pouco superiores.

Figura 5.24 – Superfície de resposta obtida para a produtividade do leito de jorro em função da temperatura de entrada do gás de secagem, T_{ge} , da relação $W_s/W_{m\acute{a}x}$ e da posição do atomizador, (a) *top spray* e (b) *bottom spray*.

Figura 5.25 – Superfície de resposta obtida para a produtividade do *spray-dryer* em função da temperatura de entrada do gás de secagem, T_{ge} , da relação $W_s/W_{máx}$ e da vazão do gás de secagem, (a) 0,0118 kg/s e (b) 0,0227 kg/s.

- Taxa de Evaporação Volumétrica, E_v , e Consumo de Ar de Secagem por Quilograma de Água Evaporada

Os resultados experimentais da taxa de evaporação volumétrica e do consumo de ar de secagem por massa de água evaporada, W_g/M_v estão apresentados nas Figuras 5.26 e 5.27, respectivamente. Para a determinação da taxa de evaporação volumétrica foi utilizado o volume total da câmara de secagem. Desses gráficos pode-se constatar a nítida superioridade do processo leito de jorro frente ao *spray-dryer* utilizado nesse estudo, tanto no referente à maior taxa de evaporação quanto ao menor consumo de ar de secagem por massa de água evaporada.

Para ambos os processos, maiores valores de temperatura do gás de secagem e da relação $W_s/W_{máx}$ levam a maiores valores de taxa de evaporação volumétrica e, conseqüentemente, menor consumo de ar por massa de água evaporada, como era esperado.

Os resultados aqui reportados situaram-se entre $1,2 \cdot 10^{-2}$ a $14 \cdot 10^{-2} \text{ kg/m}^3 \cdot \text{s}$, valores que incluem os resultados apresentados em MARKOWSKI (1992).

Figura 5.26 – Resultados experimentais da taxa de evaporação volumétrica, Ev , obtidos nos ensaios de secagem para T_{ge} igual a 80 e 150°C, respectivamente, símbolos fechados e abertos.

Figura 5.27 – Resultados experimentais do consumo de ar de secagem por quilograma de água evaporada, W_g/M_v , obtidos nos ensaios de secagem para T_{ge} igual a 80 e 150°C, respectivamente, símbolos fechados e abertos.

5.7. Caracterização Físico-Química dos Extratos Secos Obtidos

Finalizada a análise do desempenho dos secadores foi realizada a caracterização física e química do produto obtido. Nesta caracterização foi determinado o teor de umidade residual, X_p ; a taxa de degradação dos compostos flavonóides, D ; a distribuição granulométrica do pó e avaliação das características farmacoténicas do produto seco e avaliação da morfologia das partículas.

- Teor de Umidade Residual

A umidade residual do produto é um parâmetro de grande importância no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas na medida em que pode interferir tanto na estabilidade química e microbiológica da preparação, bem como, em propriedades físicas tais como na distribuição granulométrica e nas propriedades de escoamento do pó.

A umidade do produto foi determinada como apresentado no item 4.3.11.1. A Figura 5.28 apresenta os resultados obtidos na determinação dos teores de umidade do produto seco em leito de jorro e *spray-dryer* em função das variáveis estudadas.

Figura 5.28 – Resultados obtidos para o teor de umidade residual do produto seco nos ensaios de secagem para T_{ge} igual a 80 e 150°C, respectivamente, símbolos fechados e abertos.

Como o esperado, a umidade do produto tende a aumentar com o aumento da relação $W_s/W_{m\acute{a}x}$ e com a redução da temperatura de entrada do gás de secagem. A posição do sistema de atomização não causou efeito significativo na umidade do produto.

Para as secagens realizadas em *spray-dryer*, observou-se teores de umidade muito superiores aos obtidos pelo processo leito de jorro.

Para a secagem em *spray-dryer*, pode-se verificar que um incremento na vazão do gás de secagem, W_g acarretou uma redução em X_p para todos os experimentos realizados.

Na figura 5.28 foram incluídas duas linhas tracejadas que mostram o intervalo descrito em literaturas oficiais para a variação do conteúdo em umidade preconizado para extratos secos. A linha inferior representa um teor máximo aceitável de 4% apresentado nas Farmacopéias Brasileira e PRISTA *et al* (1995). A linha superior, os valores permitidos segundo as Farmacopéias Francesa e Inglesa (in: De PAULA, 1996).

Considerando o limite máximo de umidade no extrato seco preconizado na Farmacopéia Brasileira como critério de comparação entre os distintos processos de secagem, fica evidente a nítida superioridade do processo leito de jorro em relação ao processo *spray-dryer*.

Por esse critério, é possível realizar a operação de secagem em leito de jorro até uma relação $W_s/W_{máx} = 75\%$ para a configuração *bottom spray* e de 45% para a configuração *top spray* a temperatura de 150°C. Para o *spray-dryer*, esse parâmetro se restringiu a no máximo 15%, para um a vazão de gás igual a 0,0227 Kg/s e temperatura do gás de secagem igual a 150°C. Vale a pena ressaltar que esses resultados são válido para as configurações de secadores aqui estudadas.

- Taxa de Degradação dos Flavonóides durante o Processo de Secagem

A taxa de degradação dos flavonóides foi obtida através da razão percentual entre o teor de flavonóides no extrato seco pelo teor de flavonóides na solução extrativa. Os resultados da taxa de degradação obtidos para os ensaios de secagem foram apresentados nas tabelas 5.15, 5.16 e 5.17.

A Figura 5.29, que representa graficamente os valores experimentais obtidos para a taxa de degradação dos flavonóides obtidos para as secagens em leito de jorro e *spray-dryer*.

Figura 5.29 – Gráfico representativo da taxa de degradação dos flavonóides em função do razão entre a $W_s/W_{máx}$ para ambos os secadores analisados, sendo T_{ge} igual a 80 e 150°C símbolos fechados e símbolos abertos, respectivamente.

Avaliando-se o gráfico anterior (figura 5.29), pode-se notar que para as secagens em leito de jorro, a temperatura e a posição do sistema de atomização não influenciaram na degradação dos flavonóides.

Podemos observar ainda, que a variável $W_s/W_{máx}$ mostrou-se a maior responsável pela diferença entre os conteúdos de flavonóides presentes no extrato seco. O aumento desta razão causa uma elevação na taxa de degradação dos flavonóides, sendo também responsável por maiores taxas de umidade residual do extrato seco, o que pode, de certa forma, estar contribuindo para elevadas taxas de degração.

Para o produto seco em *spray-dryer*, pode-se notar elevados valores de degradação dos flavonóides em relação ao leito de jorro. A temperatura não exerceu grande influência neste resultado, porém a vazão de gás se mostrou uma variável importante.

Os flavonóides correspondem a um grupo de compostos que possuem um papel importante como antioxidantes sendo moléculas muito reativas em presença de oxigênio.

Uma importante diferença entre os processos de secagem avaliados é a presença de partículas inertes no interior do secador leito de jorro e a sua ausência no *spray-dryer*.

No leito de jorro, o extrato é atomizado sobre as partículas inertes formando inicialmente um filme de extrato na superfície das partículas. Parte da evaporação do solvente ocorre pelo calor fornecido pelo material inerte. Desta forma, a área superficial

de extrato úmido em contato com o ar de secagem é menor desfavorecendo possíveis reações de oxidação dos compostos flavonóides.

O tempo de residência do pó no interior do secador leito de jorro também deve ser levado em consideração. Foi estimado que na vazão de gás utilizada (0,0340 kg/s), o tempo de residência do gás na câmara de secagem é em torno de 0,3 segundos.

Porém, em vazões de alimentação elevadas um aumento na taxa de degradação dos flavonóides foi observada, sendo associada ao tempo de residência do material no secador devido a um aumento na umidade do material e do gás no interior do secador, que pode ter contribuído para uma maior adesão do material as partículas inertes, fazendo com que este fique retido por um maior intervalo de tempo no secador.

Para o secador *spray-dryer*, a situação observada é diferente. A gotícula de extrato é atomizada diretamente na corrente gasosa. A área de contato gotícula de extrato – corrente gasosa, é maior o que proporciona a ocorrência de uma maior degradação dos flavonóides.

Também foi observado nos produtos secos obtidos uma nítida diferença de coloração, sendo os obtidos pelo leito de jorro apresentaram-se com uma coloração escura amarela-esverdeada e os extratos obtidos por *spray-dryer* se mostraram de coloração clara amarelo-amarronzado. Sendo os flavonóides os compostos responsáveis pela coloração de flores e frutos e a adição ou remoção de grupamentos hidroxila de sua

estrutura responsáveis pela modificação de sua coloração e características químicas e biológicas, o fenômeno de oxidação da molécula em contato com o gás de secagem seria uma hipótese provável para explicar as diferenças nas taxas de degradação encontradas para os dois processos.

- Distribuição Granulométrica do Produto

A distribuição granulométrica dos extratos secos foi obtida segundo o procedimento apresentado no item 4.3.11.3.

A Figura 5.30 mostra imagens típicas obtidas em um microscópio óptico com o aumento de 50 vezes.

Figura 5.30 – Imagens do extrato seco de *Bauhinia forficata* obtidas com o auxílio de um microscópio Olympus em ampliação de 50 vezes, (a) Leito de Jorro e (b) *Spray-dryer*.

A partir das figuras obtidas para todas as condições experimentais e, utilizando-se um *software* analisador de imagens (Image Pro-Plus®) foi possível determinar a distribuição granulométrica do produto e seu diâmetro médio.

As Figuras 5.31 (a) a 5.31 (d) apresentam os resultados de distribuição granulométrica do produto obtido em leito de jorro nas condições operacionais empregadas.

Figura 5.31 - Resultados obtidos da distribuição granulométrica acumulativa para o leito de jorro em função da T_{ge} , da razão $W_s/W_{máx}$ e da posição do sistema de atomização, (a) e (c) *top spray* e (b) e (d) *bottom spray*.

Os resultados obtidos para os ensaios realizados no *spray-dryer* estão apresentados nas Figuras 5.32 (a) e 5.32 (d), tendo como parâmetros a T_{ge} , a razão $W_s/W_{m\acute{a}x}$ e a W_g .

Figura 5.32 – Resultados obtidos da distribuição granulométrica acumulativa para o *spray dryer* em função da T_{ge} , da razão $W_s/W_{m\acute{a}x}$ e da W_g .

Dessas figuras podemos observar que o extrato seco obtido possui ampla distribuição granulométrica, a qual foi dependente das diferentes condições operacionais e dos processos de secagem utilizados.

Visando facilitar a análise desses resultados foram construídas as Figuras 5.33 e 5.34, que apresenta os valores médios dos diâmetros das partículas para as configurações de secadores e condições de operação investigadas.

Figura 5.33 – Resultados obtidos da distribuição granulométrica acumulativa para o leito de jorro em função da T_{ge} , da razão $W_s/W_{máx}$ e da posição do sistema de atomização, (a) *top spray* e (b) *bottom spray*.

Figura 5.34 – Resultados obtidos da distribuição granulométrica acumulativa para o *spray-dryer* em função da T_{ge} , da razão $W_s/W_{máx}$ e da W_g , (a) 0,0118 Kg/s e (b) 0,0227 Kg/s.

A partir das Figuras 5.33 e 5.34 pode-se observar que comportamentos distintos foram obtidos para a secagem em leito de jorro e em *spray-dryer*, como esperado. Para o processo leito de jorro, observa-se que, em geral foram obtidas partículas de maior granulometria com o sistema de atomização instalado no topo do leito de partículas (figura 5.33 (a)) e baixas relações de $W_s/W_{máx}$. Com o aumento da razão $W_s/W_{máx}$, observa-se que o tamanho médio das partículas tende a decrescer. Esse comportamento é de certa forma esperado. Para pequenas razões de $W_s/W_{máx}$, a taxa de secagem do material é maior não chegando a revestir o material inerte, sofrendo portanto, menor atrito no interior do sistema (secagem similar ao *spray-dryer*). Com o aumento da razão $W_s/W_{máx}$, e em consequência alteração nas condições de secagem postula-se que grande parte do extrato inicialmente atomizado reveste as partículas inertes, e a secagem provavelmente ocorre durante o percurso no interior do sistema, havendo maior predominância do atrito no leito. Isso é coerente com a menor granulometria obtida pela atomização na base do leito. A temperatura praticamente não causou influência na granulometria das partículas.

Em relação ao processo *spray-dryer*, observa-se que a granulometria do produto aumenta com a razão $W_s/W_{máx}$ e com a temperatura do gás de secagem. Esse resultado é fisicamente esperado. Maiores valores da relação $W_s/W_{máx}$, causam como consequência um aumento do diâmetro das gotas atomizadas como prevê várias correlações para estimativa desse parâmetro (NUKIYAMA e TANASAWA, 1939) levando a um produto de maior granulometria. Esse fato também é responsável pela influência da temperatura e da vazão do gás de secagem sobre a granulometria do produto. Maiores valores de temperatura e da vazão do gás de secagem levam a maiores valores da capacidade de

evaporação (vide tabela 5.12 – taxa de evaporação no *spray-dryer*) acarretando como consequência, maiores vazões de alimentação de extrato no secador, elevando assim, o tamanho médio das gotas atomizadas.

Uma outra característica também observada para a atomização na base do leito foi a diminuição do diâmetro médio das partículas do extrato seco, ficando entre 7,7 a 15,1 μm , isso pode ser explicado devido ao maior atrito sofrido pelo pó entre o leito e as partículas até este ser recolhido pelo ciclone.

- Morfologia das Partículas

A análise morfológica das partículas foi realizada através de microscopia eletrônica de varedura. A Figura 5.35 apresenta as fotomicrografias do extrato seco obtido em aumentos de 1000 e 3000 vezes.

Essas análises foram realizadas para os extratos obtidos à temperatura de 80 e 150°C que apresentaram teores de umidade residuais inferior a 12%, os quais foram considerados viáveis para um posterior processamento, apesar das discordâncias entre a faixas de valores propostas nas diferentes literaturas (Farmacopéias Brasileira, Inglesa e Francesa).

Pela Figura 5.35 pode-se constatar que os extratos secos obtidos pelo processo leito de jorro apresentaram uma maior predominância de partículas irregulares e em forma de lascas, sendo esta característica acentuada nas partículas obtidas pela atomização na base do leito.

No pó produzido no *spray-dryer*, pode-se notar maior proporção de partículas esféricas (característica inerente ao produtos obtidos através da secagem por nebulização).

Figura 5.35 – Fotomicrografias dos extratos secos obtidos em Leito de Jorro (top e bottom spray), W_g igual a 0,0340 Kg/s e no Spray-Dryer, W_g igual a 0,0227 Kg/s em aumento de 3000 vezes (* aumento de 1000 vezes).

- Avaliação de Características Farmacotécnicas do Extrato Seco

A avaliação das características farmacotécnicas dos extratos secos em ambos os processos investigados foi realizada através da determinação da densidade real, ρ_r , densidade bruta (aparente), ρ_b , densidade de compactação, ρ_c , índice de compressibilidade, IC, e razão de Hausner, FH, seguindo procedimentos apresentados em 4.3.11. A Tabela 5.18 apresenta os resultados da avaliação das características farmacotécnicas dos extratos.

Tabela 5.18 – Condições operacionais e resultados da avaliação de características farmacotécnicas dos extratos.

VARIÁVEIS				RESULTADOS					
	T_{ge} (°C)	$W_s/W_{máx}$ (%)	Q (kg/s)	ρ_b (g/ml)	ρ_c (g/ml)	ρ_r (g/ml)	IC (%)	FH (-)	d_p (μm)
top spray	150	15	0,0340	0,29	0,48	1,62±0,004	40	1,66	11,7
	150	45	0,0340	0,28	0,46	-	40	1,67	21,8
	150	75	0,0340	0,23	0,44	-	46	1,85	19,2
	150	100	0,0340	0,23	0,44	-	48	1,92	9,95
bottom spray	150	15	0,0340	0,28	0,45	1,63±0,003	38	1,61	8,2
	150	45	0,0340	0,24	0,40	1,7±0,0006	41	1,70	14,4
	150	75	0,0340	0,21	0,37	-	43	1,75	12,5
	150	100	0,0340	0,19	0,35	1,65±0,002	47	1,89	9,95
spray-dryer	150	15	0,0227	0,15	0,30	-	48	1,91	14,4
	150	45	0,0227	0,17	0,28	1,72±0,002	40	1,66	14,1
	150	75	0,0227	0,14	0,23	1,63±0,005	40	1,67	19,7
	80	75	0,0227	0,14	0,22	-	38	1,61	18,9

ρ_b – densidade bruta; ρ_c – densidade compactada; ρ_r – densidade real; IC – Índice de compressibilidade; FH – Razão de Hausner; d_p – diâmetro médio das partículas.

A medida dessas propriedades são importantes pois tem relação direta com o comportamento do produto durante a estocagem, manipulação e posterior processamento (TEUNOU, 1999).

Em todos os extratos observou-se a presença de aglomerados, provavelmente resultantes da adesão entre partículas, consequência do reduzido tamanho das partículas obtidas obtidas.

A densidade bruta de sólidos particulados leva em conbsideração o volume total (volume das partículas e dos espaços interparticulares) que o pó assume quando vertido num recipiente. A importância de sua determinação reside na possibilidade de previsão do tamanho de recipientes para transporte e estocagem de matérias-primas, alimentadores de máquinas de comprimir e invólucros de cápsulas.

Os resultados demonstram que os extratos secos preparados são de baixa densidade. Os valores e densidade bruta podem ser afetados pela forma, distribuição granulométrica e tamanho médio das partículas.

O fator de Hausner é obtida através do quoeiciente entre a densidade de compactação e a densidade bruta. Esta relação depende do coeficiente de fricção interparticular, tamanho e forma das partículas. Segundo PRISTA *et al* (1995), materiais cujo FR seja inferior a 1,25 são facilmente compressíveis, ao passo que aqueles cujos valores sejam superiores, não apresentam boas características de compressibilidade.

A determinação do índice de compressibilidade é um método indireto de medir a fluidez e empacotamento de pós. Valores de índice de compressibilidade inferiores a 15% podem indicar materiais com boa fluidez resultando em uma maior reprodutividade de enchimento de câmaras de compressão e de involucros de cápsulas.

Os extratos secos obtidos apresentaram índices de compressibilidade elevados o que provavelmente está relacionado com o reduzido diâmetro médio das partículas e com a natureza do adjuvante empregado (dióxido de silício coloidal).

Diversos fatores afetam as propriedades de fluxo dos sólidos e são descritas como forças friccionais, tensão superficial, forças mecânicas causadas por interlocação de partículas de forma irregular, forças eletrostáticas, forças de Van der Waals e outras forças coesivas. Forças friccionais e de Van der Waals predominam, usualmente em pós muito finos, como os obtidos nesse estudo.

A melhoria das características farmacotécnicas dos extratos secos pode ser conseguida pela alteração por exemplo, do tipo de adjuvante de secagem e suas proporções, em conjunto com a variação de parâmetros operacionais.

5.8 - Incertezas Presentes nas Medidas Realizadas

Vários experimentos foram realizados em duplicata ou em triplicata de forma a se avaliar o erro médio presente nas medidas realizadas. A Tabela 5.19 mostra os resultados obtidos.

Tabela 5.19 - Incertezas presentes nas medidas realizadas.

MEDIDA	ERRO PROVÁVEL	UNIDADE
W_g	3,0	%
T_{ge}	0,5	°C
X_p	0,5	%
η	0,05	-
$TF_{pó}$	1,0	mg/g _{pó}
R	5	%
Ac	5	%
E	5	%
D	5	%
$\bar{d}_p$	3	μm

5.9 – Considerações Finais

Operações secagem materiais presentes na forma líquida, como por exemplo materiais pastosos, soluções e suspensões é uma etapa de fundamental importância na produção de fármacos e medicamentos. Os elevados requisitos de qualidade atualmente exigidos de uma preparação farmacêutica tornam imperativo o desenvolvimento de estudos experimentais visando o conhecimento da influência de parâmetros de produção sobre a eficiência do processo e a qualidade final do produto. Por outro lado, atualmente, muito tem se cogitado sobre o aproveitamento de nossa flora para a produção de medicamentos e/ou como matéria-prima para diversos segmentos industriais.

No caso específico da indústria farmacêutica, produtos derivados de plantas são utilizadas como matéria-prima para a extração de princípios ativos ou precursores e, principalmente, para a produção de tinturas, xaropes, chás, extratos fluidos e secos. São muito cogitados como um recurso terapêutico nos serviços de saúde pública. Porém, para que isto ocorra, as drogas vegetais devem estar em formas padronizadas. Resoluções como a RDC nº 17 da ANVISA de 24 de fevereiro de 2000 visam controlar e monitorar a produção indiscriminada de produtos vegetais no Brasil e estabelece critérios rígidos para o registro desses tipos desses produtos.

No setor de fitoterápicos, os extratos secos são aplicados na preparação de comprimidos, cápsulas, granulados, pomadas e outras formas farmacêuticas, como um produto intermediário para a extração de princípios ativos ou precursores. Um fator que merece especial atenção na secagem de plantas medicinais e soluções extrativas utilizadas na produção de extratos secos se refere à concentração de substâncias ativas, pois são compostos em sua grande maioria sensíveis ao estresse térmico a que são submetidos durante as operações de secagem.

O extrato seco é uma das formas preferidas pelas indústrias farmacêuticas, principalmente pela maior concentração, estabilidade e facilidade de padronização dos princípios ativos presentes nas plantas, facilidade de transporte, menor espaço necessário para o armazenamento do produto, menor possibilidades de contaminação microbiana. Esses fatores aumentam o valor agregado do produto. Diferentes processos de secagem podem ser utilizados para a realização dessa etapa, como por exemplo *liofilizadores*, *spray-dryers*, leitos fluidizados, leitos de jorro, etc (TEIXEIRA, 1996; SENNA *et al*,

1993, 1997, CORDEIRO, 2000; RUNHA *et al*, 2001) sendo que, na indústria brasileira, há a predominância da secagem por nebulização (*spray-dryer*). Entretanto, em geral, é atribuído a esse processo um alto custo, tanto de implantação quanto operacional. Isso vem em desconforto com o estágio atual de desenvolvimento nacional, que requer tecnologias eficientes e relativamente simples.

Nesse sentido foi desenvolvida essa dissertação, com o objetivo principal de comparar dois diferentes processos de secagem para a produção de extrato seco de *Bauhinia forficata* Link (Pata de Vaca), planta muito utilizada na medicina popular no controle do *diabetes mellitus*. A metodologia utilizada e todas as análises realizadas para se atingir o objetivo proposto realmente são as principais contribuições do estudo aqui apresentado. Merecem destaque o desenvolvimento de metodologias analíticas para a dosagem dos compostos flavonóides, o desenvolvimento de metodologias extrativas e o procedimento de otimização utilizado (planejamento experimental e análise multi-resposta), a caracterização físico-química do produto, entre outras. Outra grande contribuição é o emprego do processo leito de jorro para a produção de extrato seco e a conclusão de sua viabilidade técnica, despontado como uma alternativa nacional ao processo *spray-dryer*, comumente empregado nas indústrias brasileiras.

Os resultados aqui reportados indicaram uma superioridade do processo leito de jorro frente ao processo *spray-dryer*, tanto no que se refere ao desempenho durante a secagem quanto pela qualidade do produto obtido. Essa superioridade pode ser observada na Tabela 5.20, que apresenta os parâmetros ótimos de secagem obtidos para ambas as configurações de leito de jorro e para o processo *spray-dryer*.

Na construção da Tabela 5.20 considerou-se em primeiro lugar a restrição relativa ao teor máximo de umidade do produto admissível segundo a Farmacopéia Brasileira ($X_p \leq 4\%$). Outros fatores que também merecem destaque são a degradação térmica do produto, D , o acúmulo de material no secador, Ac , a recuperação do produto, R , a taxa de evaporação volumétrica, Ev , a produtividade do sistema, P , o consumo de ar por quilograma de água evaporada, W_g/M_v , e a relação entre a vazão mássica de alimentação de extrato no equipamento pela vazão máxima de evaporação, $W_s/W_{m\acute{a}x}$. Todos esses parâmetros apresentaram valores significativamente mais favoráveis ao processo leito de jorro.

Em relação às diferentes posições do sistema de atomização no leito de jorro (pela base ou no topo), observa-se que a maioria dos parâmetros de secagem foram superiores para o sistema com a alimentação pela base, exceto a taxa de acúmulo e a degradação térmica. Entretanto, devido ao fato do acúmulo ser um parâmetro limitante do processo, conclue-se que, a melhor configuração para a produção de extrato seco é com o sistema de alimentação instalado no topo do leito e temperatura do gás de secagem igual a 150 °C. Nessas condições, é possível operar com alimentação de solução extrativa no sistema até uma relação $W_s/W_{m\acute{a}x}$ de 45%, para a obtenção de um produto com teor de umidade dentro das especificações da Farmacopéia Brasileira, sendo insignificante a degradação térmica dos compostos flavonóides.

Tabela 5.20 – Parâmetros ótimos de secagem obtidos para ambas as configurações de leito de jorro e para o processo *spray-dryer*.

Parâmetros	Leito de Jorro Convencional			<i>Spray-dryer</i>	
	<i>Bottom spray</i>		<i>Top spray</i>	$W_g=0,0118$ kg/s	$W_g=0,0227$ kg/s
	F.B.	F.B.	F.B.	F.B.	F.B.
T_{ge} (°C)	150	150	150	-	150
T_{gs} (°C)	117,5	100,8	116,2	-	108
Y_{ge} (g/g)	0,015	0,015	0,02	-	0,013
Y_{gs} (g/g)	0,029	0,037	0,034	-	0,015
R (%)	67,3	67,06	78,4	-	48,9
Ac (%)	14,3	18,04	2,2	-	-
Ev (kg/m ³ .s)	0,0625	0,099	0,0643	-	0,0038
η (-)	0,78	0,85	0,83	-	0,094
P (kJ/g.H ₂ O)	2,4	2,2	2,5	-	23,1
W_g/M_v (-)	72,2	45,6	70,2	-	536,5
$W_s/W_{máx}$ (%)	45	75	45	-	15
W_s (g/min)	32,2	51,07	33,2	-	2,9
X_p (%)	2,9	3,7	4,0	-	3,8
D (%)	0,7	4,2	0,2	-	39,9
dp (µm)	14,4±11,2	12,5 ± 9,8	21,8 ± 26,0	-	14,4 ± 10,7

F.B. = Farmacopéia Brasileira

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES PRINCIPAIS

Nas condições experimentais utilizadas neste trabalho, foram obtidas as seguintes conclusões:

- a obtenção de curvas características e da capacidade máxima de evaporação de água nos secadores investigados fornecem parâmetros importantes para a determinação das condições operacionais empregadas nos ensaios de secagem;
- o planejamento fatorial tipo Box-Behnken e a análise multi-resposta são ferramentas importantes para a otimização de processos extrativos. A utilização dessa metodologia permitiu a determinação da melhor condição de preparo da solução extrativa submetida aos ensaios de secagem: temperatura de 50°C, razão massa de planta/massa de solvente igual a 0,2, razão massa de água/massa de etanol de 0,039;
- os maiores valores de recuperação do produto foram obtidos no leito de jorro com atomização no topo do leito, frente à atomização na base do leito;
- o sistema de atomização pela base do leito leva a uma maior taxa de acúmulo no leito que a atomização no topo do leito;
- para os valores de eficiência térmica, produtividade do sistema e taxa de evaporação volumétrica, pode-se constatar, para as condições experimentais

empregadas nesse estudo, uma “nítida” superioridade do processo leito de jorro frente ao *spray-dryer* avaliado;

- quanto a caracterização físico-química dos produtos obtidos, o teor de umidade residual mostrou ser um parâmetro de grande importância na seleção das condições operacionais adequadas para a produção de extratos secos (limite de umidade preconizado segundo a Farmacopéia Brasileira de até 4%);
- as variáveis, vazão do gás de secagem (W_g) e a relação percentual entre a vazão de alimentação da solução extrativa pela vazão máxima de água evaporada ($W_s/W_{máx}$) mostraram ser as maiores responsáveis pelas elevadas taxas de degradação dos flavonóides;
- os extratos secos obtidos apresentaram ampla faixa de distribuição granulométrica com diâmetros médios variando de $6,1 \pm 4,9$ a $24,8 \pm 16,5 \mu m$;
- fotomicrografias dos extratos secos mostram partículas irregulares e em forma de lasca quando obtidas em leito de jorro e maior predomínio de partículas esféricas quando obtidas em *spray-dryer*;
- quanto à caracterização farmacotécnica, o produto obtido apresenta baixos valores de densidade e índices de fluidez elevados indicando que o material apresenta dificuldades de escoamento;
- em relação ao estudo comparativo entre os secadores, foram analisados os parâmetros que mais causaram influência na operação de secagem e nas

características dos produtos obtidos, o que levou a seleção de algumas condições ótimas para a produção dos extratos secos de *Bauhinia forficata*. Essas condições para o leito de jorro foram $T_{ge} = 150^{\circ}\text{C}$, $W_s/W_{m\acute{a}x} = 45$ e 75% respectivamente para atomização tipo *top spray* e para *bottom spray*. Para o *spray-dryer*, as condições operacionais ficaram restritas devido a altas taxas de umidade no produto em $T_{ge} = 150^{\circ}\text{C}$, $W_s/W_{m\acute{a}x} = 15\%$ e $W_g = 0,0227$ kg/s;

- valores elevados de degradação térmica foram obtidos para o produto seco em *spray-dryer* na maioria das condições experimentais investigadas;
- os resultados apresentados nessa dissertação fornecem subsídios para concluir-se que a técnica de secagem em leito de jorro mostrou-se superior ao processo *spray-dryer* em praticamente todos os parâmetros avaliados, demonstrando a viabilidade deste processo para a produção de extratos secos de plantas medicinais brasileiras, despontando como uma alternativa para o processo *spray-dryer*, já empregado nas indústrias brasileiras.

Os resultados advindos deste estudo podem ser prontamente transferidos às indústrias nacionais produtoras de fitoterápicos, visando adequá-las às exigências legais, como por exemplo, a RDC 17 de 24 de fevereiro de 2000.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACADEMIA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS, Medicamentos a partir de Plantas Medicinais no Brasil, Rio de Janeiro, R.J., p. 132, 1998.

AGUILAR-ALARCON, F.J., *et al*, Hypoglycemic Effect of Extracts and Fractions from *Psacalium decompositum* in Healthy and Alloxan-diabetic Mice, Journal of Ethnopharmacology, v.72, p. 21-27, 2000.

ALMEIDA, R.N. e AGRA, M.F. Levantamento Bibliográfico da Flora Medicinal de Uso no Tratamento da Diabetes e Alguns Resultados Experimentais, Revista Brasileira de Farmácia, número 67, p.105-110, 1986.

ASKAL, H.F. e SALEH, G.A., A Seletive Spectrophotometric Method for Determination of Quercetin in the Presence of other Flavonoids, Talanta, v. 39, nº 3, p. 259-263, 1992.

AYBAR, M.J., *et al*, Hypoglycemic Effect of the Water Extract of *Smallantus sonchifolius* (yacon) Leaves in Normal and Diabetic Rats, Journal Ethnopharmacology, v.74, p.125-132, 2001.

BARRETO, D.W., JAEGER, L.M. e MASSARANI, G., Produção de Concentrado de Bixina em Leito de Jorro III, In: XVII Encontro Sobre Escoamento em Meios Porosos, São Carlos, SP, 1989, Anais do XVII ENEMP, São Carlos, SP, ed. UFSCar, vol.1, p. 175-183, 1990.

BARRET, N. e FANE, A., Drying Liquid Materials in a Spouted Bed, Drying'89, New York, Hemisphere Publ, Co., v. B, p. 415-420, 1990.

BASSANI, V.L, Valorisation de Formes Galeniques Vegetales Desalcoolisation et Concentration de Solutions Extratives sur Membrane d'Osmose Inverse, Montpellier: Faculté de Pharmacie, 1990, 261p., (Tese).

BEVERIDGE, G.S.G. e LYNE, C.W., Continuous Vacuum Band Dryer, Chem. Eng., vol. 311, p. 531, 1976.

BOTT, R.F., Estudo Comparativo da Produção de Extrato Seco de Plantas Medicinais Brasileiras pelos Processo leito de Jorro e *Spray-Dryer*, Relatório final das atividades bolsa PIBIC-CNPq, 2001.

BOTT, R.F., SOUZA, C.R.F e OLIVEIRA, W.P., Production of Dry-extracts of *Passiflora alata* Dryander by the Spouted Bed and Spray-Drying Processes: A Comparative Study, 4th International Symp. Spouted Beds, Vancouver, Canadá, 2002.

BOX, G.E.P. e BEHNKEN, D.W., Some a New Three Level Designs for the Study of Quantitative Variables. Technometrics, v. 2, p. 455-475, 1960.

BOX, G.E.P., HUNTER, W.G. e HUNTER, J.S., Statistics for Experimenters: an Introduction to Design, Data Analysis, and Model Building, New York, John Wiley e Sons, 1978.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução da Diretoria Colegiada n.17 de 24 de fevereiro de 2000. Regulamenta o registro de produtos fitoterápicos no Brasil. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Portaria n° 6 de 31/01/1995. Diário Oficial da República Federativa do Brasil (06/02/1995), Brasília, 1995.

BRASIL, Ministério da Saúde, Proposta de Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos, 1º ed., 2001.

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

BUSSE, W., The Significance of Quality for Efficacy and Safety of Herbal Medicinal Products, Drug Information Journal, v. 34, p. 15-23, 2000.

CAI, Y.Z., e CORKE, H., Production and Properties of Spray-dried *Amaranthus* Betacyanin Pigments, Journal of Food Science, v.65, n.6, 2000.

CARIBÉ, J. e CAMPOS, J.M. Plantas que Ajudam o Homem, São Paulo: Cultrix/Pensamento, 1991.

CARICATI NETO, A., PEREIRA, O.C.M., e BASTOS RAMOS, W.P., Effects of the Aqueous and Alcoholic Extracts of *Bauhinia forficata* on Blood Glucose in the Rat, Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v. 18: (5-6), A726, 1985.

CASADEBAIG, J., *et al*, Physicochemical and Pharmacological Properties of Spray-Dried Powders from *Fraxinus excelsior* leaf Extracts, Journal of Ethnopharmacology, v.26, p.211-216, 1986.

CHOI, M. e MEISEN, A., Hydrodynamics of Shallow Conical Beds, Can. J. Chem. Eng., v.70, p. 916-924, 1992.

CORDEIRO. D. S., Produção de Extrato Seco de *Maytenus ilicifolia* Martius Ex Reiss pelo Processo Leito de Jorro, PPG-FCFRP/USP, Ribeirão Preto, 2000, (Dissertação).

COSTA, O. A., Estudo Fármaco-químico da Unha de Vaca – *Bauhinia forficata*, Revista Flora Medicinal, v. 9, p. 175-189, 1945.

COSTA, A.F., Farmacognosia, v. III, Farmacognosia Experimental, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 1994.

CUNHA, R.L., MAIALLE, K.G., MENEGALLI, F.C., Evaluation of the Drying Process in Spouted Bed and Spout Fluidized Bed of Xanthan Gum: Focus on Product Quality, Powder Technology, v. 107, p. 234-242, 2000.

De PAULA, I.C., *et al*, Development of Ointment Formulations Prepared with *Achyrocline satureioides* Spray dried Extracts, Drug Development and Industrial Pharmacy, v. 24(3), p.235-241, 1998.

De PAULA, I.C., Desenvolvimento Tecnológico de Forma Farmacêutica Plástica Contendo Extrato Seco Nebulizado de *Achyrocline satureioides* (LAM.) DC. Compositae, UFRGS, Porto Alegre, 1996, (Dissertação).

De SOUZA, K.C.B., Desenvolvimento de Metodologias Analíticas e Tecnológicas na Obtenção de Extratos Secos Nebulizados de *Passiflora edulis* variedade *flavicarpa* (maracuja), UFRGS, Porto Alegre, 1997 (Dissertação).

DERRINGER, G; SUICH, R. Simultaneous Optimization of Several Response Variables. Journal of Quality Technology, v.12, n. 4, p. 214-219, 1980.

ERNEST, E., Plants With Hypoglycemic Activity in Humans, Phytomedicine, v.4 (1), p. 73-78, 1997.

ETZEL, M.R., *et al*, Enzyme Inactivation in a Droplet Forming a Bubble During Drying, Journal of Food Engineering, v.27, p.17-34, 1996.

Farmacopéia Brasileira, 3 ed. São Paulo: Andrei, 1988.

FRANCO, L.L. “As Sensacionais Plantas Medicinais, Campeãs de Poder Curativo”, Curitiba: Santa Mônica, 241p , 1996.

FRIED, B., e SHERMA, J., Thin-layer Chromatography – Techniques and Applications, 3 ed., Revised and Expanded, Chromatographyc Science Series, v. 66, 1994.

FURLAN, M.R., Cultivo de Plantas Medicinais. Coleção Agroindústria, 13. Edição SEBRAE - Cuiabá. Mato Grosso, 137p., 1998.

GISHLER, P.E. e MATHUR, K. B., Method of contacting solid particles with fluids, U.S. Patent, nº 2,786,280 to Nat. Res. Council of Can.,1957 (filed 1954).

GUBULIN, J.C. e FREIRE, J.T., Secagem de Pastas e Similares em Leito de Jorro: Testes de Secagem e Estudos Hidrodinâmicos Globais em Escala Piloto, In: XVII Encontro Sobre Escoamento em Meios Porosos, São Carlos, SP, 1989, Anais do XVII ENEMP, São Carlos, SP, Ed. UFSCar, v. I, p. 203-213, 1989.

GUIMARÃES, I.S. *et al*, Produção de Concentrado de Bixina em Leito de Jorro, Rev. Bras. Eng. Química, v. 12, n. 2, p. 22, 1989.

HASSAN, A.A., e HASSAN, B.H., Spray Drying of Roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) Extract, Journal of Food Science, v. 55, n.4, p. 1073-1076, 1990.

HUFENÜSSLER, M. Estudo da Secagem de Purê de Banana em Secador Tipo Jorro, EPUSP, São Paulo, SP, 141p. 1985, (Dissertação).

ISACHENKO, V.P., OSIPOVA, V.A. e SUKOMIEL, A.S., Termotransferência, 2^a ed. M., “Energia”, 1969.

ISONO, Y., ARAYA, G., e HOSHINO, A., Immobilization of *Saccharomyces cerevisiae* for Ethanol Fermentation on γ -Alumina Particles using a Spray-dryer, Process Biochemistry, v.30, n.8, p.743-746, 1995.

JONG, J.A.H. e FINKES, H.J., Properly Determine Powder Flowability to Maximize Plant Output, Chemical Engineering Progress, abril, pag 25-34, 1999.

JULIANI, C., Ação Hipoglicemiante da Unha de Vaca, rev. Méd. Pharm. Chim. Phys., v. 2(1), p. 165-169, 1929.

JULIANI, C., Ação Hipoglicemiante de *Bauhinia forficata* Link, Novos Estudos Experimentais, Ver. Sudam. Endocrin. Immol. Quimiot., v.14, p. 326-334, 1931.

KACHAN, G. C. e CHIAPPETTA, E. Desidratação da Pasta de Tomate em um Secador de Leito com Jorro, Anais do XIII Congresso de Engenharia Química, vol. 2, 510-523, São Paulo, 1988.

KUDRA, T. Sticky Region in Drying – Definition and Identification, Canmet Energy Technology, Centre-Varennes, 2002.

<http://cetc-varennes.nrcan.gc.ca/eng/publication/2002-057e.pdf> (acessado em dezembro 2002).

KULEVANOVA, S., STEFOVA, M. e STAFILOV, T., Determination of Total Flavonoids and Quercetin in *Hyperici herba* and its Aqueous, Aqueous-ethanolic and Oil Extracts, Acta Pharm., v. 50, p. 29-37, 2000.

LEMUS, I., GARCIA, R., DELVILLAR, E. e KNOP, G., Hypoglycaemic Activity of Four Plants used in Chilean Popular Medicine, Phytotherapy Research, v. 13, p.91-94, 1999.

LIMA, M.F.M., Desidratação de Polpa de Umbu em Leito de Jorro – Estudos Fluidodinâmicos e Térmicos, UFPa, João Pessoa, 138p., 1992 (Dissertação).

LIN-CHIN, *et al*, Evaluation of Quantitative Analysis of Flavonoid Aglycones in *Ginkgo biloba* Extract and its Products, Journal of Food and Drug Analysis, v. 8, nº 4, p. 289-296, 2000.

LIN, J.C., e GENTRY, J.W., Modeling of Particle Formation by Spray Drying Process, Journal Aerosol Science, v.28, suppl.1, p.S477-S478, 1997.

LIST, P.H. e SCHIMIDT, P.C., Phytopharmaceutical Technology, CRC Press, 1984.

MABRY, T.J., MARKHAM, K.R., e THOMAS, M.B., The Systematic Identification of Flavonóids, Cap. IV, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg – New York, 1970.

MARKOWSKI, A.S., Drying of Bio-products in a Jet-spouted Bed Dryer with Inert Particle, IDS'90, Congress CHISA, Prague, Preprint nº 1001, 1990.

MARKOWSKI, A.S., Quality Interaction in a Jet Spouted Bed Dryer for Bio-Products, Drying Tech., v. 11, n. 2, p. 369-387, 1993.

MARKOWSKI, A.S., Drying Characteristics in a Jet-Spouted Bed Dryer, Can. J. Chem. Eng., v. 70, n. 5, p. 938-944, 1992.

MARKOWSKI, A.S. e KAMINSKI, W., Hydrodynamic Characteristics of Jet-Spouted Beds, The Canadian Journal of Chemical Engineering, v.61, p.377-381, june 1983.

MARTINS, A.G., Influência de Fatores Tecnológicos na Avaliação Analítica e Farmacológica de Extratos Secos de *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss, UFRGS, Porto Alegre, 1998, (Dissertação).

MARTINS, E.R., CASTRO, D.M., CASTELLANI, D.C., DIAS, J.F. Plantas Medicinais, Viçosa: Imprensa Universitária da Universidade Federal de Viçosa, 220p, 1994.

MARTINS, E.R., Plantas Medicinais: Efeitos do meio na Produção de Fármacos, Viçosa. Depto. de Fitotecnia/UFV, 19p, 1992.

MARTINS, E.R., SANTOS R. H. S. Plantas Medicinais : Uma Alternativa Terapêutica de Baixo Custo, Viçosa, MG: UFV, Imprensa Universitária, 1995.

MARTINS, P.M., Influência da Temperatura e da Velocidade do Ar de Secagem no Teor e da Composição Química do Óleo Essencial de Capim-limão (*Cymbopogon citratus* D.C. STAPF), Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, 2000, (Tese).

MASTERS, K., Spray Drying Handbook, George Godwin, Ltd., London, 3rd ed., 1979.

MATHUR, K.B. e EPSTEIN, N., Spouted Beds, 1 ed., London: Academic Press, 1974, 304 p.

MELECCHI, M.I.S., *et al*, Chemical Composition of *Hibiscus tiliaceus* L. Flowers: A study of Extraction Methods, Journal of Separation Science, v. 25, p. 86-90, 2002.

MIYAKE, E.T., AKISUE, G. e AKISUE, M.K., Caracterização Farmacognóstica da Pata de Vaca (*Bauhinia forficata* Link), Ver. Brasileira de Farmacognosia, v. 1 (1), p. 58-68, 1986.

MONTANARI, C.A. e BOLZANI, V.S., Planejamento Racional de Fármacos baseado em Produtos Naturais, Química Nova, v. 24, n. 1, p. 105-111, 2001.

MONTEGOMERY, D., Design and Analysis of Industrial Experiments, John Wiley, New York, USA, 1976.

MORAES, M.L.L., Extração e Análise de Flavonóides em Espécies Brasileiras de *Passiflora* L. São Carlos, 1995, 94 p., Instituto de Química de São Carlos, (Dissertação).

MUJUNDAR, A.S., Spouted Beds: Principles and Recent Developments, In: XVII Encontro Sobre Escoamento em Meios Porosos, São Carlos, SP, 1989, Anais do XVII ENEMP, São Carlos, SP, Ed. UFSCar, v. I, p. 3-13, 1989.

NUKIYAMA, S. e TANASAWA, Y, Experiments on the Atomization of Liquids in an Air Stream, Report 3, On the Droplet – Size Distribution in an Atomizer Jet, Defense Research Board, Department National Defence, Ottawa, Canadá, Tanslated from Trans. Soc. Mech. Eng. Jpn, v.5, n. 18, p.62-67, 1939.

NUUTILA, A.M., KAMMIOVIRTA, K. e OKSMAN-CALDENTY, M., Comparison of Methods for the Hydrolysis of Flavonoids and Phenolic Acids from Onion and Spinach for HPLC Analysis, Food Chemistry, v. 76, p. 519-525, 2002.

OLAZAR, M., *et al.*, Stable Operation Conditions for Gas-solid Contact Regimes in Conical Spouted Beds, Ind. Eng. Chem. Res.,v. 31, p. 1784-1792, 1992.

OLIVEIRA, W.P., Contribuição Ao Estudo do Processo de revestimento de Partículas em Leito de Jorro, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP, 139 p., 2002, (Tese de Livre Docência).

OLIVEIRA, W.P., Estudo da Secagem de Pastas em Leito de Jorro Cônico. PPG-EQ/UFSCar, São Carlos, SP, 200 p., 1996 (Tese).

OLIVEIRA, W.P. *et al*, Analysis of the Drying of Pastes in Conical Spouted Beds, Drying'94, vol. B, 495-502, Gold Coast, Australia, 1994.

OLIVEIRA, W. P. e FREIRE, J. T., Analysis of the Evaporation Rate in the Spouted Beds Zones During Drying of Liquid Materials using a Three Region Model, Drying'96, vol. A, 504-512, Krakow, Poland, 1996.

ORMOS, Z., BRICKLE, T., Drying of Pastes in Fluidized Bed, In: Drying'80. Ed. A. S. Mujumdar, Hemisphere, New York, pp. 200-204, 1980.

PAGLIARUSSI, R.S., Obtenção de Extrato Bruto de Sementes de Guaraná (*Paullinia cupana*) sob a Forma de Pó e Avaliação da Influência dos Processos de Extração e Secagem no Teor de Cafeína do Extrato Obtido, Ribeirão Preto, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP, 1999, (Dissertação).

PAKOWSKI, Z. dryPAKv.3 - Program for Psychrometric and Drying Computations, Users Manual, janeiro, 1996.

PATEL, K. *et al*, Spouting Behavior of Wet Solids, Drying' 86, New York, Hemisphere – Publ. Co., v.1, p. 415-420, 1986.

PHAM, Q.T., Behavior of a Conical Spouted Bed Dryer for Animal Blood, Can. J. Chem. Eng., v. 61, p. 426-434, 1983.

PEPATO, M.T. *et al*, Anti-diabetic Activity of *Bauhinia forficata* Decoction in Streptozotocin-diabetic Rats, Journal of Ethnopharmacology, v. 81, p. 191-197, 2002.

PERRY, R.H. e GREEN, D.W., Chemical Engineers Handbook, 7th ed., McGraw-Hill, 1977.

PETRY, G., ORTEGA, G., e SILVA, B., Flavonoid Content Assay: Influence of the Reagent Concentration and Reaction Time on the Spectrophotometric behavior of the Aluminium Chloride – Flavonoid Complex, Pharmazie, v. 56 (6), p. 465-470, 2001.

Pharmacopeia Helvetica VII, Eidgenossische Drucksachen und Materialzentrale, Bern 1987.

PRISTA, L.N., ALVES, A.C. e MORGADO, R, Tecnologia Farmacêutica, v II, 4ª ed., Fundação Calouste Gulbenkian, 1995.

RÉ, M.I. e FREIRE, J.T., Drying of Paste-liquid Material in Spouted Beds, International Drying Symposium, Op119, Versailles, 1988.

RÉ, M.I. e FREIRE, J.T., Secagem de Extratos Farmacológicos, In: XV Encontro Sobre Escoamento em Meios Porosos, Uberlândia, MG, 1987, Anais do XV ENEMP, Uberlândia, MG, Ed. UFU, vol. 1, p. 399-406, 1987.

RÉ, M.I. e FREIRE, J.T., Secagem de Sangue Animal em Leito de Jorro, In: XIV Encontro Sobre Escoamento em Meios Porosos, Campinas, SP, 1986, Anais do XIV ENEMP, Campinas, SP, Ed. UNICAMP, vol. 1, p. 187-198, 1986.

REGER, E.O., ROMANKOV, P.G. e RASHKOVSKAYA, N.B., Drying of Paste-like Materials on Inert Bodies in a Spouting Bed, Zh, Prikl. Khim. (Leningrad), v. 40, n. 10, p. 2189-2191, 1967.

REINHOLD, M., HORST, C., e HOFFMANN, U., Experimental and Theoretical Investigations of a Spray Dryer with Simultaneous Chemical Reaction, Chemical Engineering Science, v.56, p.1657-1665, 2001.

REMILI, H., BOUSSARD, P., e DEVLEESCHOUWER, M., Microbiological Quality of Spray-dried Pharmaceutical Plants Extracts, European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. I, p. 265-268, 1994.

REYES, A.E.S., Secagem de Suspensões em Leito de Jorro Cônico, Rio de Janeiro, RJ, COPPE-UFRJ, 184p., 1993 (Tese).

- ROCHA, M. A., Fitoterapia, Internet, 1998,
<http://www.geocities.com/Athens/Parthenon/5140/Substveg.htm>
- RODRIGUES, C.C., Análise da Secagem de Suspensões em Leito de Jorro com Partículas Inertes, São Carlos, SP, PPG-EQ, UFSCar, 112p., 1993 (Dissertação).
- RUNHA, F.P., Desenvolvimento e Avaliação Analítica de Extrato Seco de *Maytenus ilicifolia* (Espinheira Santa) pelo Processo leito de Jorro, Relatório de Iniciação Científica apresentado a FCFRP/USP, 2000.
- RUNHA, F.P., *et al*, Production of Dry Extracts of Medicinal Brazilian Plants by Spouted Bed Process: Development of the Process and Evaluation of Thermal Degradation During Operation, Trans IChemE, v. 79, Part C, September, 2001.
- RUSSO, E.M.K. *et al*, Clinical Trial of *Myrcia uniflora* and *Bauhinia forficata* leaf Extracts in Normal and Diabetic Patients, Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v. 23, p. 11-20, 1990.
- SALATINO, A., *et al*, Foliar Flavonoids of Nine Species of *Bauhinia*, Revista Brasileira de Botânica, v.22, n.1, 1999.
- SAMPAIO, L., *et al*, Apreciações Relativas a Dinâmica do Leito de Jorro Cônico Convencional e Modificado, IN: XII Encontro Sobre Escoamento em Meios Porosos, Maringá, PR, 1984, Anais do XII ENEMP, Maringá, PR, 1984, v. 1, p. 218-235.
- SCHNEIDER, T. e BRIDGWATER, J. Drying of Solutions and Suspensions in Spouted Beds, Drying'89, Hemisphere Publ. Co., New York, USA, p.421-425, 1989.
- SENNA, E.M.T.L., Desenvolvimento de Extratos Secos Nebulizados de *Achryrocline saturreioides* (LAM.) DC. Compositae (Marcela), PPG-CF/UFRGS, Porto Alegre, 140 p., 1993. (Dissertação).

SENNA, E.L. *et al*, Preparation and Characterization of Spray-dried Powders from *Achyrocline satureioides* (Lam) DC. Extracts, *Phytotherapy Research*, v. 11, p.123-127, 1997.

SHIMA, E. e FRAGATA, C. Uma Farmácia no Fundo do Quintal, *Globo e Ciência*, p.42-49, 1996.

SILVA, R.M.B. *et al*, Acute Effect of *Bauhinia forficata* on Serum Glucose Levels in Normal and Alloxan-induced Diabetic Rats, *Journal of Ethnopharmacology*, v. 83, p. 33-37, 2002.

SILVA, K.L., *et al*, Phytochemical and Pharmacognostic Investigation of *Bauhinia forficata* Link (Leguminosae), *Z. Naturforsch*, 55c, p.478-480, 2000.

SILVA, K.L. e CECHINEL FILHO, V., Plantas do Gênero *Bauhinia*: Composição Química e Potencial Farmacológico, *Química Nova*, v. 25 (3), p. 449-454, 2002.

SOUZA, C.R.F. e OLIVEIRA, W.P., Comparative Study of the Evaporation Capacity of the Conventional and Jet Spouted bed Dryers for Líquid Materials, *Proceedings do 13th International Drying Symposium - IDS' 2002*, Beiging, China.

SOUZA, C.R.F., CORDEIRO, D.S. e OLIVEIRA, W.P., Estudo Comparativo da Capacidade de Evaporação de Materiais Presentes na Forma Líquida em Leitos de Jorro Convencional e Diluído, *Anais do XXIX ENEMP*, São João Del Rei, MG, 2002.

SPITZNER NETO, P.I., Secagem de Pastas em Leito de Jorro, PPG-EQ/UFSCar, São Carlos, SP, 197p., 1997, (Tese).

STRAATSMA, J., *et al*, Spray Drying of Food Products: I – Simulation Model, *Journal of Food Engineering*, v.42, p.67-72, 1999.

TEIXEIRA, C.C., *et al*, The Effect of *Syzygium cumini* (L) Skeels on Post-prandial Blood Glucose Levels in non-diabetic Rats and Rats with Streptozotocin-induced Diabetes mellitus, Journal of Ethnopharmacology, v. 56, p. 209-213, 1997.

TEIXEIRA, C.C., *et al*, Absence of Antihyperglycemic Effect of Jambolan in Experimental and Clinical Models, Journal of Ethnopharmacology, v.71, p.343-347, 2000.

TEIXEIRA, H.F., Avaliação da Influência de Adjuvantes Farmacêuticos sobre as Características Físicas, Químicas, Tecnológicas e Farmacológicas de Extratos Secos Nebulizados de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Compositae – Marcela, CPGCF/UFRGS, Porto Alegre, RS, 1996. (Dissertação).

TEUNOU, E., FITZPATRICK, J. J. e SYNNOTT, E. C., Characterization of Food Powder Flowability, Journal of Food Engineering, v. 39, p. 31-37, 1999.

TIMBERS, B.J., MATHEW, A., e KOHLER, H.M., Real Time Gas Moisture Based Control Approaches for Food Drying Processes, Dewcon Instruments Inc., 1997.

TIBERTI, L.A., Análise Quantitativa (HPLC) de Flavonóides em *Maytenus aquifolium* Martius (celastraceas), São Carlos, SP, EESC/USP- IFSQ, 1998, 84 p. (Dissertação).

THOMA, M., VINATORU, M., PANIWNKY, L. e MASON, T.J., Investigation of the Effects of Ultrasound on Vegetal Tissues During Solvent Extraction, Ultrasonics Sonochemistry, v.8, p. 137-142, 2001.

VINATORU, M., An Overview of the Ultrasonically Assisted Extraction of Bioactive Principles from Herbs, Ultrasonics Sonochemistry, v.8, p. 303-313, 2001.

VOLPATO, G.T., *et al*, Estudo do Extrato de *Bauhinia forficata* L. sobre o Diabetes em Ratas Prenhez, Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, v. 2 (1), p. 49-55, 1999.

WAGNER, H., BLADT, S. e ZGAINSKI, E.M., Plant Drug Analysis – A Thin Layer Chromatography Atlas, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo, p.163-193 e 303, n° 28, 1984.

WENDEL, S., e ÇELIK, M., Uma Visão Geral sobre o Uso da Tecnologia de Spray-Drying, Pharmaceutical Technology, abril, 1998.

www.rain-tree.com/patadevaca (acesso ao site em 2001).

YUNES, R. A., PEDROSA, R. C. e CECHINEL FILHO, V., Fármacos e Fitoterápicos: A Necessidade do Desenvolvimento da Indústria de Fitoterápicos e Fitofármacos no Brasil, Química Nova, v. 24, n. 1, p. 147-152, 2001.

ZÜLKE, K.R., Leito de Jorro com Aeração Complementar – Aspectos Fluidodinâmicos e de Secagem, PPG-EQ/UFSCar, 1988. (Dissertação).

APÊNDICE A

A.1- **Definição da variável m_w/m_{et} :** A variável, m_w/m_{et} , não é simplesmente a divisão das partes de água e etanol utilizadas no preparo da solução extrativa. Esta variável **esta relacionada com a concentração de etanol no solvente extrator**, parametrizada pela seguinte expressão:

$$\left| \frac{m_w}{m_{et}} \right| = \left(\frac{m_{et}}{2 \cdot m_w + m_{et}} \right),$$

que fornece o valor 0, para o extrato aquoso; 1 para o extrato etanólico e 0,5 para o extrato hidroalcoólico (1 parte de H₂O para 2 partes de etanol, em peso). Essa e as demais variáveis investigadas durante a otimização do processo extrativo, foram codificadas para os valores (-1; 0 e 1) pela seguinte equação:

$$V_c = \frac{V - \bar{V}}{\Delta V / 2},$$

onde V_c é a variável codificada, $\bar{V}$ é o valor médio da variável e ΔV o intervalo de variação da variável. No caso de m_w/m_{et} , $\bar{V} = 0,5$ e ΔV é igual a 1; que fornece os valores -1 para o extrato aquoso; 0 para o hidroalcoólico e 1,0 para o etanólico.